

УДК 577.118:616.72–007.248

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

И. В. КОКТЫШ¹⁾, А. М. БАШУРА¹⁾, В. Т. КОКТЫШ²⁾, Е. И. ВЕНСКАЯ³⁾, А. С. СКОРОБОГАТОВА³⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾11-ая городская клиническая больница г. Минска,
ул. Корженевского, 4, 220108, г. Минск, Беларусь

³⁾Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Беларусь

Исследовано содержание остеоассоциированных микроэлементов (кальция, цинка, железа и меди) в периферической крови и синовиальной жидкости у 26 пациентов с подтвержденным клиническими и рентгенологическими признаками остеоартрита. Определение содержания микроэлементов проводили методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Установлено статистически значимое снижение концентрации железа ($p=0,01$) и повышение кальция ($0,003$), цинка ($p=0,01$) в периферической крови у пациентов с остеоартритом. В то же время при остеоартритах в синовиальной жидкости установлены статистически значимое повышение концентрации железа ($p=0,01$) и снижение концентрации кальция ($p=0,01$) и цинка ($p=0,02$). При гонартрозе обнаружена прямая умеренная корреляционная зависимость между степенью развития остеоартрита и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66$, $p<0,001$). Выявлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная зависимость между концентрацией железа в периферической крови и степенью развития остеоартрита при гонартрозе ($R_s=-0,57$, $p<0,03$). Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; гонартроз; коксартроз; микроэлементы; кальций; цинк; медь; железо; периферическая кровь; синовиальная жидкость.

Благодарность: Работа выполнена в рамках НИР «Исследовать нарушения микроэлементного состава и аберрантную экспрессию микроРНК при деформирующих заболеваниях суставов в условиях высокой антропогенной нагрузки» (№ госрегистрации 20191142) ГПНИ «Природопользование и экология», подпрограммы «Радиация и природные системы».

Образец цитирования:

Коктыш ИВ, Башура АМ, Коктыш ВТ, Венская ЕИ, Скоробогатова АС. Исследование элементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартрите. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2020;4:52–58.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-52-58>

For citation:

Koktysh IV, Bashara AM, Koktysh VT, Venskaya EI, Skarabahatava AS. Microelement composition investigation in peripheral blood and synovial fluid in osteoarthritis. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;4:52–58. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-52-58>

Авторы:

Ирина Владимировна Коктыш – кандидат биологических наук; заведующий лабораторией экологической биотехнологии.
Анастасия Михайловна Башура – магистрант факультета экологической медицины.

Виталий Тадеушевич Коктыш – врач травматолог-ортопед реабилитационного отделения № 4 11-ой городской клинической больницы г. Минска.

Елена Игоревна Венская – научный сотрудник Института биофизики и клеточной инженерии.

Александра Сергеевна Скоробогатова – кандидат биологических наук; ученый секретарь.

Authors:

Irina V. Koktysh, PhD (biology); head of environmental biotechnology laboratory.
drkoktysh@gmail.com

Anastasia M. Bashura, master's student at the faculty of environmental medicine.
anastashion1998@gmail.com

Vitaliy T. Koktysh, traumatologist-orthopedist of the rehabilitation department No. 4 of the 11th city clinical hospital in Minsk.
dr.koktysh@gmail.com

Elena I. Venskaya, researcher at the institute of biophysics and cell engineering.
elv0719@gmail.com

Alexsandra S. Skarabahatava, PhD (biology); scientific secretary of the institute of biophysics and cell engineering.
sas.alesya@gmail.com

MICROELEMENT COMPOSITION INVESTIGATION IN PERIPHERAL BLOOD AND SYNOVIAL FLUID IN OSTEOARTHRITIS

I. V. KOKTYSH^a, A. M. BASHARA^a, V. T. KOKTYSH^b, E. I. VENSKEYA^c, A. S. SKARABAHATAVA^c

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^b11 Minsk city clinical hospital,
4 Karzhaneŭskaha Street, Minsk 220108, Belarus

^cInstitute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus,
27 Akademičnaja Street, Minsk 220072, Belarus

Corresponding author: I. V. Koktysh (drkoktysz@gmail.com)

It was determined the content of osteo-associated trace elements Ca, Zn, Cu, Fe in the peripheral blood and synovial fluid in patients with confirmed clinical and radiological signs of osteoarthritis. The determination of trace elements was carried out by the ICP AES method. There were found a statistically significant iron concentration decrease ($p = 0,01$) and an increase of calcium (0,003) and zinc ($p = 0,01$) in the peripheral blood in patients with osteoarthritis. At the same time, there were established in a study of the concentration of trace elements in the synovial fluid, a statistically significant increase of iron concentration ($p = 0,01$) and a decrease in the concentration of calcium ($p = 0,01$) and zinc ($p = 0,02$). A direct correlation was found between the degree of osteoarthritis and the concentration of calcium in peripheral blood ($R_s = 0,66$, $p < 0,001$) in gonarthrosis. Statistically significant negative correlation was found between the iron concentration in the peripheral blood and the degree of osteoarthritis in gonarthrosis ($R_s = -0,57$, $p < 0,03$). Analysis of the microelement composition of synovial fluid and peripheral blood can be used in the complex diagnosis of patients with deforming joint diseases.

Keywords: Osteoarthritis; gonarthrosis; coxarthrosis; trace elements; calcium; zinc; copper; iron; peripheral blood; synovial fluid.

Acknowledgements. The study was conducted within the framework of the research work «Investigate violations of the microelement composition and microRNA aberrant expression in deforming diseases of the joints under conditions of high anthropogenic load» (No 20191142), the State program of scientific research «Natural resources and ecology», subprogram «Radiation and natural systems».

Введение

Усиливающиеся неблагоприятные воздействия урбанизированной среды на организм человека, демографические изменения, вызванные быстрым старением населения, привели к росту заболеваемости деформирующих заболеваний суставов. Остеоартрит является доминирующей проблемой в ревматологии и ортопедии, опережая по распространённости ревматоидный артрит. Остеоартрит рассматривается как воспалительно-дегенеративное заболевание, при котором поражаются все структуры сустава. Поражение суставного хряща и субхондральный костей связаны с развитием и активностью остеокластов. Эти изменения ведут к дисфункции сустава, а на более поздних стадиях – к его полному разрушению. Остеоартрит является мультифакториальным заболеванием, основными факторами риска развития которого являются женский пол и возраст после 45–50 лет, избыточная масса тела, а также генетические факторы и травмы различного генеза [1]. В последнее время нарушение микроэлементного состава рассматривается как один из этиологических факторов развития остеоартрита.

Микроэлементы могут играть роль кофакторов, участвующих в процессах артикулярного воспаления. Цинк, медь, железо, кальций являются обязательными компонентами в различных ферментных системах, участвуют в функционировании про- и антиоксидантных систем, оказывают влияние на течение воспаления в организме человека [2]. Изменения в микроэлементном составе костной ткани могут вызвать различные дегенеративные изменения и переломы, увеличить риск резорбции кости [3].

Медь является кофактором фермента лизилоксидазы, выполняющего функцию сшивания коллагена и эластина. Медь входит в состав цитохромоксидазы, тироназы и других белков. Их биологическая роль связана с процессами гидроксирования, переноса кислорода, электронов и окислительного катализа. Около 95 % меди в организме присутствует в составе гликопротеина крови церулоплазмينا, который играет важнейшую роль в механизмах антиоксидантной защиты [3–4]. Недостаток меди в цепи реакций метаболизма приводит к естественному для здорового организма синтезу соединительной ткани. Дефекты эластина и соединительной ткани сосудов и синтеза скелетного коллагена, наблюдаемые у лишенных меди особей различных видов, являются следствием сопутствующего снижения аминоксидантной активности в тканях [5]. Избыток меди приводит к ее накоплению в костной ткани, подавлению остеобластической

и остеокластической функции, изменениям в суставной хряще и приводит к нарушению гомеостаза всего сустава [6]. Медь подавляет функции остеобластов и остеокластов, вызывая сниженный обмен костной ткани [7].

Кальций участвует в минерализации костной ткани. Диеты, содержащие недостаточное количество кальция, могут привести к низкой минеральной плотности кости, что может иметь последствия для здоровья костной ткани, особенно риск развития остеопороза, в более позднем возрасте. У большинства пациентов с костно-мышечной патологией наблюдается недостаток кальция в рационе, что приводит к низкой минеральной плотности кости и прогрессирование заболеваний. Устойчивое повышение внутриклеточно-го кальция приводит к гибели клеток, которая не контролируется регуляторами апоптоза [8].

Цинк стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов, регулирует активность витамина D и предотвращает резорбцию костной ткани [7]. Помимо этого, цинк способствует повышению интенсивности распада жиров, что проявляется уменьшением содержания жира в печени. Также, следует отметить, что цинк блокирует апоптоз клеток различного происхождения и его эффект связан преимущественно с блокадой активности кальция и магния [9]. Дефицит цинка и его тесная связь с гормонами и ферментными системами объясняет его влияние на углеводный, жировой и белковый обмен веществ и на окислительно-восстановительные процессы, что приводит к развитию остеоартрита и остеопороза [10]. Другие микроэлементы могут взаимодействовать с цинком и тем самым влиять на метаболизм кости. Например, повышение концентрации цинка может усугубить костные поражения, вызванные низким содержанием меди, но при этом ослабить токсические эффекты на скелет кадмия, ванадия, германия, селена и алюминия.

Некоторые исследования подтверждают влияние изменения концентрации железа на развитие костно-мышечной патологии. Серьезное снижение концентрации железа отрицательно сказывается на функционировании костей, однако умеренный дефицит данного элемента не является причиной развития остеоартрита. Недостаток железа снижает активность пропилгидроксилазы, поскольку железо выступает для нее в роли кофактора. Пропилгидроксилаза гидроксилирует белки, которые подвергаются протеосомной деградации [11]. Таким образом, уменьшение активности этого фермента повышает стабильность и активность транскрипционных факторов.

Информативными маркерами воздействия микроэлементов на ранней стадии клинической диагностики микроэлементозов принято считать цельную кровь и синовиальная жидкость, которые депонируют и накапливают микро- и макроэлементы.

Цель исследования: установить особенности содержания микроэлементов (цинка, меди, железа и кальция) в периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартритах для определения экологических факторов риска развития данной патологии.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили синовиальная жидкость и периферическая кровь с информированного согласия 26 пациентов с остеоартритами (гонартрозом и коксартрозом), находящихся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «11-я городская клиническая больница» г. Минска. В качестве контрольной группы сравнения обследованы 10 пациентов с отсутствующими признаками деформирующих заболеваний суставов. Обследованные пациенты – жители крупного промышленного города (г. Минска). Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп с установленным диагнозом и проводимым хирургическим лечением

Table 1

Characteristics of the study groups with an established diagnosis and ongoing surgical treatment

Клинический диагноз / группа	Вид проводимой терапии	Количество пациентов, пол		Возраст, лет*
Коксартроз	Эндопротезирование суставов / Артроскопия	10	женщины – 6; мужчины – 4	60 [28; 63]
Гонартроз		16	женщины – 10, мужчины – 6	53 [49,5; 57]
Группа сравнения	Артроскопия	10	женщины – 6, мужчины – 4	57 [37; 69]

Примечание. * – указаны медианы и процентиля [25 %; 75 %].

В работе использовались следующие *химические реактивы*: деионизированная вода с низким содержанием углерода, спирт этиловый технический, стандартные образцы «ICP multi-element standard solution IV CertiPUR» 1000 mg/l (23 elements) компании Merck Millipore (Франция, Германия), азотная кислота ROTIPURAN® Ultra 69 % для спектрального анализа (Carl Roth, Германия), перекись водорода 30 % для спектрального анализа.

Использованное оборудование: микроволновая печь «Milestone» START UP (Microwave digestion system); атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной плазмой ICPE-9000 (Shimadzu, Япония).

Подготовка биологического материала и измерение микроэлементного состава. Забор периферической крови и синовиальной жидкости проводился в асептических условиях во время оперативного вмешательства (эндопротезирование суставов, артроскопия) в пробирки с литиевой солью гепарина. Образцы замораживались при температуре -22 °С.

Дальнейшая подготовка образцов включала минерализацию образцов с использованием системы микроволновой пробоподготовки Milestone Ethos E (Италия). Условия минерализации (температура, давление, время и др.) устанавливали согласно стандартным протоколам фирмы-производителя. Разложение проб происходило в 4 этапа: на первом этапе 2 мин при температуре 85 °С, на втором – 4 мин при температуре 135 °С, на третьем – 5 мин и температуре 230 °С, на четвертом – 15 мин и 230 °С. После проведения программы микроволнового разложения биологических сред пробу оставляли на 12 ч для охлаждения и конденсации.

Атомно-эмиссионной спектроскопия с индуктивно связанной плазмой. Анализ элементного состава микроэлементов (меди, цинка, кальция и железа) выполнен методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на приборе ICPE-9000 (Shimadzu, Япония). Калибровочные графики построены с использованием стандартных растворов ГСО и фирмы «Merck». Информация о выбранных для анализа линиях эмиссии анализируемых растворов, наиболее оптимальных с точки зрения интенсивности и свободы от спектральных наложений, а также данные о приготовленных стандартах и условиях работы спектрометра вносились в компьютерную программу прибора. Построение калибровочных графиков, расчет концентрации анализируемых образцов, оценка статистических параметров измерения производилась автоматически программным обеспечением «ICPESolution».

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0.» (Statsoft Inc., США) с использованием непараметрических критериев: критерий Кроаскелла–Уолиса, критерий Манна–Уитни (U) и критерий Вальда–Вольфовица (Z). Для выявления взаимосвязи признаков использовался непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (Rs). Полученные данные представлены в виде медианы и 25–75 % процентилей. Для выявления статистически значимых различий или взаимосвязи признаков критический уровень значимости p нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе микроэлементного состава периферической крови выявлено статистически значимое снижение концентрации железа у пациентов с остеоартритом по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения (Z , $p=0,01$) (табл. 2). Показано, что недостаток железа снижает активность пропилгидроксилазы. В костной ткани этот фермент воздействуют на передачу сигналов транскрипционных факторов, которые оказывают влияние на активность остеобластов и остеокластов. Снижение активности пропилгидроксилазы приводит к нарушению остеокластогенеза и повышению активности зрелых остеокластов [12–13].

Таблица 2

Сравнение содержания Cu, Zn, Fe и Ca в периферической крови у пациентов с остеоартритом и контрольной группы

Table 2

Comparison of the content of Cu, Zn, Fe and Ca in peripheral blood in patients with osteoarthritis and control group

Группа	Ca, мкг/г	Fe, мкг/г	Cu, мкг/г	Zn, мкг/г
Остеоартрит	58,186 [40,907; 68,748] *$p=0,003$	593,884 [456,462; 621,292] *$p=0,01$	0 [0; 0,89]	3,358 [2,825; 4,608] *$p=0,01$
Контроль	41,41 [36,18; 61,84]	650,4 [572,4; 673,8]	0 [0; 10,855]	2,771 [2,552; 4,141]

Примечание. Указаны медианы и процентили [25 %; 75 %], * – критерий Вальда–Вольфовица)

Анализ концентрации кальция и цинка в периферической крови выявил увеличение их содержания в периферической крови по сравнению с контрольной группой сравнения (Z , $p=0,003$; Z , $p=0,01$ соответственно) (табл. 2). Повышение концентрации кальция в периферической крови у пациентов с остеоартритом может быть связано с дополнительным приемом препаратов кальция с пищей. Показано, что изменения в содержании кальция могут способствовать экструзии мениска [14] и увеличить прогрессирование остеоартрита.

Влияние цинка на костную ткань может быть опосредовано через экспрессию генов и функциональную активность остеобластов: цинк активирует передачу сигналов протеинкиназы и ее активация запускает дифференцировку остеобластов. При избытке цинка может наблюдаться повышение анаболических процессов в костной ткани и изменения активности остеобластов в результате активации протеинкиназ и повышения экспрессии гена RUNX2 [15].

Исследование концентрации меди в периферической крови в контрольной группе и группе пациентов с остеоартритом не выявило статистически значимых отличий.

При изучении влияния концентрации микроэлементов на степень развития остеоартрита установлено статистически значимая положительная умеренная корреляционная зависимость между степенью развития гонартроза и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66$, $p<0,001$) (рис. 1а). Обнаружена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная зависимость между концентрацией железа в периферической крови и степенью остеоартрита при гонартрозе ($R_s=-0,57$, $p<0,03$) (рис. 1б).

Замечено, что чрезмерное механическое напряжение может вызвать микроразрушение субхондральной кости. Микротрещины могут привлекать макрофаги и способствовать ремоделированию кости. Ремоделирование может увеличивать концентрацию кальция в суставном хряще, который в основном существует в комбинации с PO_3^- . Этот комплекс активирует матричные металлопротеиназы 3 и 13, а их увеличение способствует высвобождению кальция из кальцифицированного хряща через деградацию внеклеточного матрикса [16].

Таким образом, стойкое повышение содержания кальция у пациентов с остеоартритом свидетельствует о прогрессировании заболевания.

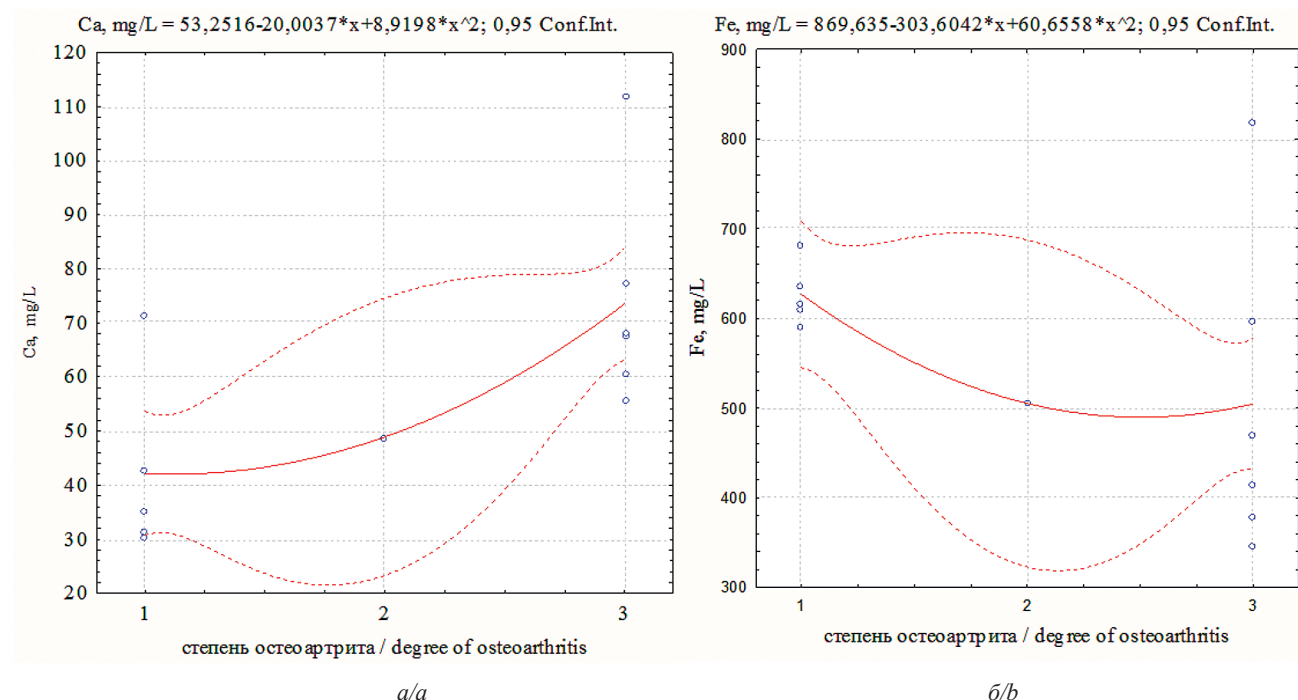


Рис. 1. Влияние содержания Ca (а) и Fe (б) в периферической крови на степень развития остеоартрита

Fig. 1. The influence of Ca (a) and Fe (b) concentration in the peripheral blood on the degree of osteoarthritis

В то же время анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости показал увеличение концентрации железа ($p=0,01$) при снижении содержания кальция ($p=0,01$) и цинка у пациентов с остеоартритом по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p=0,02$) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение содержания Cu, Zn, Fe и Ca в синовиальной жидкости у пациентов с остеоартритом и контрольной группы

Table 3

Comparison of the content of Cu, Zn, Fe and Ca in the synovial fluid in patients with osteoarthritis and the control group

Группа	Ca, мкг/г	Fe, мкг/г	Cu, мкг/г	Zn, мкг/г
Остеоартрит	80,187 [72,194; 83,352] *p=0,006	2,427 [0,337; 61,187] *p=0,006	0 [0; 0,149]	0,536 [0,021; 1,22] *p=0,02
Контроль	85,06 [74,66; 89,01]	0,8 [0,7;88,8]	0 [0;1,151]	1,454 [0; 3,805]

Примечание. Указаны медианы и проценти [25 %; 75 %], * – критерий серий Вальда–Вольфовица

Повышение концентрации железа может быть связано с переливанием крови и алиментарным поступлением препаратов железа. Также повышения уровня железа может наблюдаться при генетических расстройствах и в менопаузе у женщин. При избытке железа наблюдается повышенная резорбция кости, и снижение скорости образования костной ткани. Все это приводит к изменению микроархитектуры кости и повышенному риску переломов [15]. У пациентов, у которых наблюдается стойкое повышение уровня железа, можно предполагать прогрессирование заболевания.

Кальций находится в костях в виде гидроксиапатита, что придает им жесткость. Недостаток кальция приводит к снижению минеральной плотности костной и хрящевой ткани. Длительный дефицит кальция приводит к развитию остеопороза, остеоартрита, остеомалиции. Современные данные свидетельствуют о том, что концентрация кальция в мениске обратно пропорциональна степени дегенерации мениска [14].

Цинк является необходимым элементом функционирования костной и хрящевой ткани и влияет на работу многих ферментных систем. Многие исследования подтверждают связь между концентрацией цинка и минеральной плотностью, распространенностью остеопороза. Цинк стимулирует синтез металлопротеина и регулирует активность витамина D. Снижение концентрации цинка наблюдается при старении и постменопаузальной состоянии. Дефицит цинка приводит к ухудшению метаболизма костей, дисфункции гормона роста и инсулиноподобного фактора роста. Также недостаточное содержание цинка приводит к дезорганизации хондроцитов, что может быть связано с дезорганизацией матриксных металлопротеиназ (ММР). Обнаружено, что повышенная активность ММР может играть роль в развитии остеоартрита, а для активации ММР требуются кальций и цинк [17].

Таким образом, анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Заключение

В результате исследования микроэлементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при деформирующих заболеваниях суставов в условиях высокой антропогенной нагрузки сделаны следующие выводы:

1. При остеоартрите установлено статистически значимое снижение концентрации железа при увеличении содержания кальция и цинка в периферической крови по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения ($p=0,01$, $p=0,003$, $p=0,01$ соответственно).
2. Выявлена статистически значимая положительная умеренная корреляционная зависимость между степенью развития гонартроза и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66$, $p<0,001$). Таким образом, стойкое повышение содержания кальция в периферической крови у пациентов с остеоартритом свидетельствует о прогрессировании заболевания.
3. Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости показал увеличение концентрации железа при снижении содержания кальция и цинка у пациентов с остеоартритами по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения ($p=0,006$, $p=0,006$, $p=0,02$ соответственно).
4. Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Библиографические ссылки

1. Konieczynski P, Szreder G, Tamowska E, Wesolowski M. Essential elements in synovial fluid samples obtained from patients living in Northern Poland. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;48:20–24. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.027.
2. Griffin JJ. Nutritional assessment in preterm infants. In: *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Berlin: Karger Publishers; 2007;59:177–192. DOI:10.1159/000098535.

3. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016; 59(3):134–138. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
4. Ших ЕВ. Повышение биодоступности цинка как результат конструирования витаминно-минерального комплекса с учетом взаимодействия компонентов. *Справочник врача общей практики*. 2011;3:33–38.
5. Камилова НМ, Садыхов НМ, Алиев ЧС. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека. *Биомедицина (Баку)*. 2016;4:71–77.
6. Chang L, Shen S, Zhang Z, Song X, Jiang Q. Study on the relationship between age and the concentrations of heavy metal elements in human bone. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(16):6. DOI: 10.21037/atm.2018.08.09.
7. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Jakóbiak-Kolon A, Kluczka J, Babuška-Rocznik M. Factors that affect the content of cadmium, nickel, copper and zinc in tissues of the knee joint. *Biological Trace Element Research*. 2017;178(2):201–209. DOI: 10.1007/s12011-016-0927-5.
8. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Mitko K, Jakóbiak-Kolon A, Konieczny M, Babuška-Rocznik M. The content of structural and trace elements in the knee joint tissues. *International journal of environmental research and public health*. (2017);14(12):14–41. DOI: 10.3390/ijerph14121441.
9. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2012;4(1):15–37. DOI: 10.1002/wsbm.157.
10. Brodziak-Dopierała B, Kwapuliński J, Sobczyk K, Wiechuła D. Analysis of the content of cadmium and zinc in parts of the human hip joint. *Biological Trace Element Research*. 2015;163(1–2):73–80. DOI: 10.1007/s12011-014-0168-4.
11. Ruiz JC, Bruick RK. F-box and leucine-rich repeat protein 5 (FBXL5): sensing intracellular iron and oxygen. *Journal of inorganic biochemistry*. 2014;133:73–77. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.015.
13. Recalcati S, Gammella E, Cairo G. New perspectives on the molecular basis of the interaction between oxygen homeostasis and iron metabolism. *Hypoxia*. 2015;3:93. DOI: 10.2147/HP.S83537.
14. Kosik-Bogacka DI, Lanocha-Arendarczyk N, Kot K, Zietek P, Karaczun M, Prokopowicz A, Kupnicka P, Ciosek Z. Calcium, magnesium, zinc and lead concentrations in the structures forming knee joint in patients with osteoarthritis *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;50:409–414. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.08.007.
15. Gaffney-Stomberg, E. The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biological Trace Element Research*. 2019;188(1):26–34.
16. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiological research*. 2017;66(3). DOI: 10.33549/physiolres.933454.
17. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata SI, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc deficiency increases serum concentrations of parathyroid hormone through a decrease in serum calcium and induces bone fragility in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2015;61(5):382–390. DOI: 10.3177/jnsv.61.382.

References

1. Konieczny P, Szreder G, Tamowska E, Wesolowski M. Essential elements in synovial fluid samples obtained from patients living in Northern Poland. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;48:20–24. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.027.
2. Griffin IJ. Nutritional assessment in preterm infants. In: *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Berlin: Karger Publishers; 2007;59:177–192. DOI: 10.1159/000098535.
3. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016; 59(3):134–138. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
4. Shih EV. Povyshenie biodostupnosti cinka kak rezul'tat konstruirovaniya vitaminno-mineral'nogo kompleksa s uchetom vzaimodeystviya komponentov [Increased bioavailability of zinc as a result of the construction of a vitamin-mineral complex taking into account the interaction of components]. *Spravochnik vracha obshchej praktiki*. 2011;3:33–38. Russian.
5. Kamilova NM, Sadyhov NM, Aliiev ChS. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie izuchenija vliyanija cinka, medi i selena na sostojanie zdorov'ja cheloveka [Diagnostic and prognostic value of studying the effect of zinc, copper and selenium on human health]. *Biomedicina (Baku)*. 2016;4:71–77. Russian.
6. Chang L, Shen S, Zhang Z, Song X, Jiang Q. Study on the relationship between age and the concentrations of heavy metal elements in human bone. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(16):6. DOI: 10.21037/atm.2018.08.09.
7. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Jakóbiak-Kolon A, Kluczka J, Babuška-Rocznik M. Factors that affect the content of cadmium, nickel, copper and zinc in tissues of the knee joint. *Biological Trace Element Research*. 2017;178(2):201–209. DOI: 10.1007/s12011-016-0927-5.
8. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Mitko K, Jakóbiak-Kolon A, Konieczny M, Babuška-Rocznik M. The content of structural and trace elements in the knee joint tissues. *International journal of environmental research and public health*. (2017);14(12):14–41. DOI: 10.3390/ijerph14121441.
9. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. (2012). A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2012;4(1):15–37. DOI: 10.1002/wsbm.157.
10. Brodziak-Dopierała B, Kwapuliński J, Sobczyk K, Wiechuła D. Analysis of the content of cadmium and zinc in parts of the human hip joint. *Biological Trace Element Research*. 2015;163(1–2):73–80. DOI: 10.1007/s12011-014-0168-4.
11. Ruiz JC, Bruick RK. F-box and leucine-rich repeat protein 5 (FBXL5): sensing intracellular iron and oxygen. *Journal of inorganic biochemistry*. 2014;133:73–77. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.015.
13. Recalcati S, Gammella E, Cairo G. New perspectives on the molecular basis of the interaction between oxygen homeostasis and iron metabolism. *Hypoxia*. 2015;3:93. DOI: 10.2147/HP.S83537.
14. Kosik-Bogacka DI, Lanocha-Arendarczyk N, Kot K, Zietek P, Karaczun M, Prokopowicz A, Kupnicka P, Ciosek Z. Calcium, magnesium, zinc and lead concentrations in the structures forming knee joint in patients with osteoarthritis *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;50:409–414. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.08.007.
15. Gaffney-Stomberg, E. The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biological Trace Element Research*. 2019;188(1):26–34.
16. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiological research*. 2017;66(3). DOI: 10.33549/physiolres.933454.
17. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata SI, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc deficiency increases serum concentrations of parathyroid hormone through a decrease in serum calcium and induces bone fragility in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2015;61(5):382–390. DOI: 10.3177/jnsv.61.382.

Статья поступила в редакцию 20.08.2020.
Received by editorial board 20.08.2020.