

УДК 616.72-002.772-002.Б24:616.152

К.С. Цыбрий

## ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ВОЛЧАНОЧНЫМ ПОЛИАРТРИТОМ

Республиканский травматологический центр МЗ ДНРеспублики, г. Донецк

**Резюме.** Полиартрит, вызванный системной красной волчанкой, протекает с повышением в сыворотке крови концентраций токсичных Cd, Li и Sr на фоне уменьшения уровня эссенциальных Cu, Fe, Mn и Zn, показатели которых связаны с возрастом больных, продолжительностью, степенью активности и характером течения заболевания, распространённостью и тяжестью суставного синдрома, поражением миокарда, почек, лёгких и центральной нервной системы. Состояние микроэлементного статуса определяет формирование антинуклеарных антител, выраженность артрита и миокардиопатии, поражений эндокарда и клапанного аппарата, кожи и её придатков, скелетных мышц, серозных оболочек, лёгких и селезёнки, развитие антифосфолипидного синдрома, нарушений возбудимости миокарда, электрической проводимости сердца и диастолической функции левого желудочка.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, полиартрит, микроэлементы, клиника, патогенез

В настоящее время стала обговариваться роль микроэлементов (МЭ) в развитии системной красной волчанки (СКВ) [1, 4]. Отмечается значительное влияние на течение заболевания и содержание в почве, воздухе и грунтовых водах токсичных МЭ [4, 10]. За последние пять лет всё чаще описывают в крови больных полиартритом, вызванным СКВ изменения кобальта и никеля [12], меди [11, 18], железа [27], лития, марганца [5], селена [26], цинка [9], несмотря на то, что эти вопросы недостаточно изучены.

Гипотетически, изучение изменений содержания МЭ в крови больных полиартритом, вызванным СКВ способствует открытию новых звеньев патогенеза заболевания, качества ранней диагностики, лечебного процесса, разработки критериев прогнозирования течения заболевания и эффективности лечения.

**Целью** данной работы стала оценка уровня МЭ в крови больных полиартритом, вызванного СКВ и уточнения клинко-патогенетической значимости микроэлементоза.

**Материал и методы исследований.** Под наблюдением находились 43 женщины, больных полиартритом вызванным СКВ, в возрасте от 20 до 52 лет ( в среднем  $35,9 \pm 1,4$  лет). Длительность заболевания составляла  $8,1 \pm 0,9$  лет. В 26% случаев констатировано подострый период и у 74% — хронический. I сте-

пень активности патологического процесса установлена у 33%, II — в 42%, III — в 25%. У 100% обследованных больных отмечено поражение суставов ( полиартрит, артралгии), 93% — кожи ( васкулитная «бабочка», дискоидные очаги, фотодерматит, синдром Роуэла, пурпура, сетчатое ливедо), 89% — придатков кожи ( алопеция, хейлит, стоматит). в 42% — скелетных мышц ( миозит, миалгии), в 47% — лимфатических узлов, в 35% — миокарда (миокардит, миокардиодистрофия, коронарит), в 58% — эндокарда и клапанов сердца, в 40% — серозных оболочек (сухой или экссудативный плевриты и перикардит), в 33% — лёгких ( дископодобные ателектазы, интерстициальный пневмонит, фиброзирующий альвеолит, легочная гипертензия), в 37% — почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), в 44% — печени (гепатит, гепатодистрофия), в 14% — селезёнки, в 35% — центральной нервной системы (ЦНС): очевидные (психозы, инсульты и эпилепсия) или едва различимые и трудно диагностируемыми (головная боль, когнитивная дисфункция), в 12% — периферической нервной системы (ПНС) периферическая невропатия, синдром Гийена-Барре, радикулопатии [29–35], в 21% — антифосфолипидный синдром (АФЛС). У всех пациенток с волчаночным нефритом был мочевого синдром и сохранённая функция почек. У 74% больных на момент обследования выявлено в периферической крови антинуклеарный фактор (АНФ), у 86% — антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (а-нДНК).

В сыворотке крови изучали концентрации бария (Ba), кадмия (Cd), кобальта (Co), меди (Cu), железа (Fe), лития (Li), марганца (Mn), свинца (Pb), стронция (Sr) и цинка (Zn). Параллельно исследовали уровень этих МЭ в волосах, где в первую очередь происходит их депозиция. Использовали атомно-абсорбционный спектрометр «SolAAr Mk2 MOZe» с электрографитовым атомизатором (Великобритания). В качестве контроля микроэлементный состав в крови изучено у 29 практически здоровых женщин в возрасте от 17 до 60 лет. Во всех случаях не отмечалось каких-либо професси-

ональных вредностей, способных оказывать влияние на микроэлементный статус женщин.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проведено при помощи компьютерного вариационного, одно- и многофакторного дисперсионного (ANOVA/MANOVA), корреляционного и регрессивного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения ( $M$ ), их ошибки ( $m$ ), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ), коэффициенты корреляции ( $r$ ), критерии дисперсии, регрессии, Стьюдента ( $t$ ), Уилкоксона-Рао и достоверность статистических показателей ( $p$ ).

**Результаты и обсуждение.** Параметры МЭ в крови больных полиартритом, вызванным СКВ и здоровых женщин показано в таблице 1. В сравнении со здоровыми женщинами установлена достоверное повышение концентрации токсичных Cd, Li и Sr на фоне уменьшения уровня эссенциальных (жизненно необходимых) Cu, Fe, Mn и Zn. Изменения показателей этих МЭ в крови (более-менее  $M \pm \sigma$  здоровых людей) выявлено соответственно у 21%, 100%, 54%, 37%, 72%, 22% и 56% обследованных.

Только параметры Cd и Li не имеют достоверных корреляционных связей с остальными МЭ в крови. Содержание Ba коррелирует с Co, Cu, Fe, Mn и Sr, Co — с Ba, Cu, Fe, Mn, Sr и Zn, Cu — с Ba, Co и Sr, Fe — с Ba, Co, Mn, Sr и Zn, Mn — с Ba, Co и Fe, Pb — с Sr и Zn, Sr — с Ba, Co, Cu, Fe, Pb и Zn, Zn — с Co, Fe и Sr. Мы провели дополнительное сопоставление между такими МЭ в крови и волосах. (таблица 2). Выявлено, что концентрации Cd в крови и Co в волосах вообще не имеют корреляционных связей, уровень Ba в волосах обратно соотносится со значениями в крови Fe, Mn, Pb и Zn, Zn — с Ba, Co и Pb, а Fe в волосах прямо коррелирует с параметрами в крови Co, Fe, Mn, Sr и Zn. Показатели Cd и

Sr в волосах соответственно коррелируют с Pb (отрицательно) и Co (положительно). Между одноимёнными МЭ в разных объектах исследования достоверные связи касаются только Cu и Fe, причём в первом случае имеет место обратная зависимость, а в другом — прямая.

На интегральный микроэлементарный состав в крови больных полиартритом, вызванным СКВ, по данным многофакторного дисперсионного анализа, с высокой достоверностью влияют возраст пациенток, длительность, степень активности и характер течения заболевания. С возрастом увеличивается в крови содержание Co, Li, Mn и Sr, но уменьшаются уровни Fe и Pb. От длительности заболевания имеет место прямая регрессивная зависимость Fe, Mn, Pb и Sr, а обратная — Li и Zn. С учётом негативной связи параметров феремии с активностью патологического процесса можно сделать вывод, что показатели  $Fe < 280$  мг/л ( $< M - 3m$  больных) отображают высокую степень активности полиартрита при СКВ.

По данным однофакторного дисперсионного анализа, характер течения заболевания влияет на концентрации в крови Cu, Pb, Sr и Zn. При подостром течении патологического процесса достоверно выше, чем при хроническом, содержание Ba (на 18%), но ниже на 20% уровня Cu, на 38% Fe и на 30% Mn. Согласно увеличению степени активности полиартрита, вызванного СКВ увеличиваются показатели в крови Sr на фоне уменьшения Ba, Co, Fe, Mn и Zn. I степень отличается от II содержанием в крови Co и Sr, а II от III — концентрациями Ba, Co, Fe, Mn, Sr и Zn. Таким образом, подтверждается реакция не только Fe, а и Sr на повышение активности полиартрита при волчаночном процессе. При этом высокую степень может отображать параметры  $Sr > 65$  мкг/л ( $> M + 3m$  больных).

**Таблица 1.** Содержание микроэлементов в крови больных полиартритом при СКВ и здоровых людей ( $M \pm m$ ).

Показатели	Группы обследованных		Статистические различия	
	больные (n=43)	здоровые (n=29)		
Ba, мкг/л	3,4±0,1	3,9±0,4	1,4	0,2
Cd, мкг/л	2,4±0,1	2,1±0,1	2,8	0,1
Co, мкг/л	7,4±0,3	8,6±1,1	1,3	0,2
Cu, мкг/л	0,9±0,1	1,1±0,1	2,9	0,1
Fe, мг/л	343,5±19,3	444,5±3,7	4,3	<0,1
Li, мкг/л	7,3±0,1	2,3±0,1	4,9	<0,1
Mn, мкг/л	8,9±0,1	16,6±2,5	3,7	0,1
Pb, мкг/л	41,9±3,6	44,9±4,3	0,1	0,6
Sr, мкг/л	52,7±4,1	33,9±2,1	3,6	0,1
Zn, мг/л	5,6±0,3	6,3±0,1	2,2	0,1

Необходимо отметить, что дефицит Fe при полиартрите, вызванном СКВ вызывает уменьшение выведения кальция и фосфора из организма, а также повышение активности щелочной фосфатазы в крови [2]. Трансферрин осуществляет транспорт Fe, является буфером, который регулирует поступление элемента. Иммуоцитокнины при полиартрите, вызванном СКВ обладают способностью глубоко перестраивать метаболизм Fe, через регуляцию продукции трансферина и ферритина [3]. Блокада рецепторов моноклональными антителами коррелирует со снижением их чувствительности до лизиса природных киллерных клеток [23]. Проявлением клеточной токсичности провоспалительных цитокинов у больных полиартритом, вызванным СКВ может обеспечиваться железосодержащими компонентами (ассоциированными и неассоциированными с трансферинем). Интерлейкины — 1 $\beta$ , 2, 6, 8 и туморонекротический фактор  $\alpha$ , которые высвобождаются при данном заболевании, способны усилить деградацию циркулирующих иммунных комплексов «трансферрин-антитрансферин», определяя гипоферремию [19]. При полиартрите, вызванном СКВ часто определяются в сыворотке крови антитела к лактоферину (многофункциональный железопроteid), который принадлежит к цитоплазматическим протейнофильным антителам, хотя их клинико-патогенетическое значение у таких больных неизвестно [6]. Так, при вскармливании едой, содержащей недостаточное количество Fe, мышей самок линии MRL/MPJ-lpr/lpr (одной из природной модели СКВ) развивались или усиливались анемия и иммунокомплексный гломерулонефрит, но параметры сывороточного Fe мало соотносились с уровнями АНФ и а-нДНК [14]. Чрезмерное накопление токсичного Sr в крови больных полиартритом, вызванным СКВ может приводить к дефициту эссенциальных Co, Cu, Mn и Zn [1]. Повышенное содержание стронция у больных с полиартритом, вызванным СКВ вызывает ломкость костей и ухудшение течения суставного синдрома, а концентрация Sr в крови коррелирует с параметрами этого МЭ в синовии [13].

По данным ANOVA/MANOVA, на интегральный микроэлементный состав в крови больных полиартритом, вызванным СКВ влияет наличие АНФ и а-нДНК. АНФ влияет на уровень Zn, а а-нДНК — на параметры Cu, Mn и Sr, о чём свидетельствует однофакторный дисперсный анализ. С распространением и тяжестью суставного синдрома при СКВ тесно связано содержание в крови Fe, Mn и Sr, на

что указывает регрессивный анализ. Низкие значения в крови Fe и Mn при высоких показателях Sr являются негативными факторами течения волчаночного артрита. Прогнозными параметрами в этом плане могут быть концентрации Mn < 7 мкг/л.

При полиартрите, вызванном СКВ Mn способен ВТРУЧАТИСЯ в тонкие иммунные механизмы путём ускорения процесса транскрипции через активацию рибонуклеиновой нуклеотидилтрансферазы, влиять на обмен фосфолипидов клеточных мембран. Микромолярные концентрации Mn значительно повышают активность аденилатциклазы лимфоцитов, но усиливают влияние аденозина, который ингибирует аденилатциклазу [3]. Стимуляция последнего при волчаночном артрите приводит к повышению внутриклеточного ПУЛУ циклического аденозинмонофосфата, экспрессии гена интерлейкина-2, индукции клонов природных киллерных клеток. Mn способен вызывать спонтанную и митогениндуцированную продукцию провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, стимулировать синтез  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов, а также молекул клеточной адгезии [1].

Практически все клеточные экстракционные признаки СКВ дают достоверное действие на интегральный микроэлементарный состав в крови. Исключение составляет только патология печени и ПНС. По данным однофакторного дисперсного анализа, мало соотносятся Cd и Fe, а отсутствующие достоверные связи отдельных МЭ с тяжестью поражения кожи, лимфоузлов, эндокарда, селезенки и ПНС. Вместе с этим, поражение миокарда, почек, лёгких и ЦНС влияет на все МЭ (понятно, кроме Cd и Fe). Уровень Ba и Mn влияет на параметры сывороточных АНФ и а-нДНК, показатели а-нДНК тесно связаны также с содержанием Cu.

Характер суставного синдрома при СКВ определяют концентрации в крови Ba, Co, Cu, Sr и Zn. Как свидетельствуют результаты регрессивного анализа, распространённость и тяжесть волчаночного артрита, которая оценена индексами Ричи и Лансбури, зависят от показателей Ba, Co, Sr и Zn.

Степень сужения суставных щелей выявляют показатели в крови Fe, Sr и Zn, эпифизарного остеопороза — Ba, Co, Sr и Zn, субхондрального склероза — Ba, Fe, Sr и Zn, остеопороза костей — Sr и Zn, узурации костей — только Zn. Исходя из этого, только цинковый микроэлементоз влияет на структурные изменения со стороны суставов у больных с полиартритом при СКВ, а параметры в крови Zn < 4 мг/л

**Таблица 2.** Достоверность корреляционных связей ( $r$ ) между показателями микроэлементов в крови и волосах при полиартрите, вызванном СКВ

Кровь	Волосы									
	Ba	Cd	Co	Cu	Fe	Li	Mn	Pb	Sr	Zn
<b>Ba</b>	0,915	0,147	0,116	↑0,032	0,052	↑0,043	↑0,044	0,065	0,073	↓0,028
<b>Cd</b>	0,164	0,154	0,522	0,468	0,692	0,905	0,868	0,653	0,516	0,390
<b>Co</b>	0,593	0,494	0,414	0,191	↑0,002	0,089	↑0,028	0,073	↑0,015	↓0,004
<b>Cu</b>	0,365	0,618	0,466	↓0,023	0,224	0,056	0,500	0,168	0,240	0,097
<b>Fe</b>	↓0,004	0,070	0,565	0,325	↑<0,001	0,326	0,394	0,239	0,830	0,309
<b>Li</b>	0,289	0,677	0,229	0,361	0,161	0,388	↑<0,001	↑0,033	0,233	0,985
<b>Mn</b>	↓0,005	0,860	0,160	0,174	0,019	0,592	0,871	0,881	0,206	0,103
<b>Pb</b>	↓0,031	↓<0,001	0,091	0,658	0,319	0,141	0,298	0,574	0,160	↓<0,001
<b>Sr</b>	0,346	0,971	0,803	↓0,002	↑0,003	↓0,005	↓0,015	0,621	0,123	0,158
<b>Zn</b>	↓<0,001	0,071	0,330	0,568	↑0,001	0,731	0,052	0,206	0,759	0,615

Примечание: ↑ — достоверная позитивная связь, ↓ — достоверная негативная связь

(<M-3m больных) могут быть прогнознегативными относительно дальнейшего течения люпус-артрита.

Через повышенный уровень Zn в синовиальной среде суставов при артритах, вызванных СКВ увеличивается протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ (ММП) [21]. В свою очередь, увеличение содержания Zn в суставной жидкости обусловлено изменениями активности иммунорегуляторных цитокинов [25]. Zn играет роль кофактора, который берёт участие в процессах артериального воспаления [7]. При экспериментальном артрите у крыс показано, что для реализации провоспалительного и деструктивного действия ММП необходимо наличие ионов Zn [8, 16].

По данным однофакторного дисперсионного и регрессионного анализа, на тяжесть поражения кожи достоверно влияет Pb, придатков кожи — Li, скелетных мышц — Fe, миокарда — Zn, эндокарда и клапанного аппарата сердца — Mn, серозных оболочек — Ba, легких — Co, селезёнки — Sr, АФЛС — Cd. На показатели артериального давления достоверно влияют все МЭ, кроме Cu, а общее периферическое сосудистое сопротивление определяет Fe. Содержание Cu и Zn в крови регулирует развитие нарушения возбудимости миокарда, электрической проводимости сердца и диастолической функции левого желудочка. Мы считаем, что уровни в крови Cu>1 мкг/л и Zn>6 мг/л являются прогнозпозитивными относительно дальнейшего течения волчаночной кардиопатии. В связи с этим следует дать некоторые комментарии.

Как известно, Cu регулирует метаболические процессы в кардиомиоцитах [20,28], а дефицит данного МЭ в организме вызывает

гипертрофию этих клеток, снижение систолической и диастолической функций левого желудочка сердца [17], нарушения эндотелиальной функции коронарных артерий [17]. Дисбаланс между концентрациями в крови Cu и Zn считается одним из предикторов формирования атриовентрикулярных блокад [24]. Уменьшение в синоатриальном узле содержания Zn является фактором риска нарушения возбудимости и электрической проводимости миокарда [22].

Таким образом, учитывая вышеупомянутое, можно сказать, что, во-первых, полиартрит при СКВ протекает с повышением в сыворотке крови концентрации токсичных Cd, Li и Sr на фоне уменьшения уровней эссенциальных Cu, Fe, Mn и Zn, показатели которых связаны с возрастом больных, длительностью, степенью активности и характером течения заболевания, наличием антинуклеарных антител, распространённостью и тяжестью суставного синдрома, поражением миокарда, почек, легких и ЦНС. Во-вторых, состояние микроэлементного статуса при СКВ определяет формирование антинуклеарных антител, тяжесть суставного синдрома и поражением миокарда, эндокарда, изменений кожи, её придатков, скелетных мышц, серозных оболочек, лёгких, селезёнки и АФЛС, а также нарушений возбудимости миокарда, электрической проводимости сердца и диастолической функции левого желудочка. В-третьих, у больных СКВ показатели в крови Fe<280 мг/л и Sr>65 мкг/л указывают на высокий уровень степени активности заболевания, неблагоприятными параметрами относительно течения волчаночного артрита могут быть концентрации Mn<7 мкг/л и Zn<4 мг/л, а благоприятным относительно кардиопатии уровни Cu>1 мкг/л

и  $Zn > 6$  мг/л, что имеет важное практическое значение, причем перечисленные критерии могут быть использованы для контроля эффективности лечебных мероприятий.

K.S. Tcybrii

#### VALUE OF CHANGES OF THE CONTENT OF TRACE ELEMENTS IN BLOOD OF PATIENTS WITH LUPUS ARTHRITIS

**Resume.** *The lupus arthritis proceeds with increasing in blood serum of concentration of toxic Cd, Li and Sr against a background of reduction of levels of essential Cu, Fe, Mn and Zn which indicators are connected with the age of patients, its duration, the degree of activity and character of the currency of the disease, the prevalence and severity of an articulate syndrome, impairments of myocardium, kidneys, lungs and central nervous system. The condition of the trace element status defines the formation of antinuclear antibodies, the severity of an arthritis and myocardiodopathy, the impairments of endocardium and heart valves, skin and its appendages, skeletal muscles, serous membranes, lungs and a spleen, the development of antifosfolipid syndrome, the disturbance of excitability of myocardium, electric conductivity of the heart and diastolic functions of the left ventricle.*

**Key words:** *systemic lupus erythematosus, lupus arthritis, blood trace elements, clinic, pathogenesis*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Алферов В.В., Мещерякова А.В. Характеристика отдельных металлов и их влияние на организм человека // В кн. Металлы при остеопорозе / Ред. О.В. Синяченко. – Донецк: Норд-Пресс, 2008. – С.28-110.
- Казимирко В.К., Коноваленко В. Н., Мальцев В. И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. – Киев: Морион, 2004. – 160с.
- Кудрин А. В., Скальный А. В. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т.2, №2. – С.31-39.
- Синяченко О. В. Ревматические заболевания и экология // Укр.ревматол.журнал. –2007. – Т.30, №4. – С.64-68.
- Brucet M., Querol-Audy J., Bertlik K., Lloberas J. Structural and biochemical studies of TREX 1 inhibition by metals. Identification of a new active histidine conserved in DED-Dh exonucleases // Protein Sci/ – 2008/ – Vol.17, №12. – P.2059-2069.
- Saccavo D., Rigon A., Picardi A. Anti-lactoferrin antibodies in systemic lupus erythematosus: isotypes and clinical correlates // Clin. Rheumatol. – 2005/ – Vol. 24, №4/ – Vol.381 – 387.
- Caldwell J. R. Venoms, copper, and zinc in the treatment of arthritis // Rheum/ Dis/ Clin/ North/ Am/ – 1999/ – Vol. 25, №4. – P.919-928.
- Collins-Racie L.A., Flannery C.R., Zeng W. ADAMTS-8 exhibits aggrecanase activity and is expressed in human articular cartilage // Matrix. Biol. – 2004. – Vol.23, №4. – P.219-230.
- Dai Y., Hu C., Huang H. A proteomic study of peripheral blood mononuclear cell in systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2008. – Vol.17, №9. – P.799-804.
- Holmberg S., Thelin A., Thelin N. Is there an increased risk of knee osteoarthritis among farmers. A population-based case-control study // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 2004. – Vol.77, №5. – P.345-350.
- Khan W.A., Habib S., Alam K., Moinuddin A. Enhanced binding of circulating SLE autoantibodies to catecholesterol-copper-modified DNA // Mol. Cell. Biochem. – 2008. – Vol.315, № 1-2. – P.143-150.
- Kosboth M., Chin-Loy A., Lyons R., Wesson S. K. Malar rash caused by metal allergy in a patient with systemic lupus erythematosus // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2007. – Vol.3, №4. – P.240-245.
- Krachter M., Domej W., Clinical laboratory parameters in osteoarthritic knee-joint effusions correlated to trace element concentrations // Biol. Trace Elem. Res. – 2001. – Vol.79, №2. – P.139-148.
- Leiter L.M., Reuhl K.R., Racis S.P., Sherman A.R. Iron status alters murine systemic lupus erythematosus // J. Nutr. – 2005. – Vol.125, №3. – P.474-484.
- Li Y., Wang L., Schuschke D.A., Zhou Z. Marginal dietary cooper restriction induces cardiomyopathy in rats // J. Nutr. – 2005. – Vol.135, №9. – 2130-2136.
- Liu C.J., Kong W., Ilalov K. ADAMTS-7: a metalloproteinase that directly binds to and degrades cartilage oligomeric matrix protein // FASEB J. – 2006. – Vol.20, №7. – P.988-990.
- Lui X.Z., Li M., Huang C.Y., Zhang Y.Z. Study of effects of copper deficiency on internal organ through a copper deficiency model in rat // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. – 2007. – Vol.41, suppl. – P. 127-130.
- Lopez-Avila V., Sharpe O., Robinson W.H. Determination of ceruloplasmin in human serum by SEC-ICPMS // Anal. Bioanal. Chem. – 2006. – Vol.386, №1. – P.180-187.
- Margetic S., Topic E., Ruzic D.F., Kvaternik M. Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and in rheumatoid arthritis // Clin. Chem. Lab. Med. – 2005. Vol.43, №3. – P.326-331.
- Nose Y., Kim B.E., Thiele D. J. Ctrl drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiand is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function // Cell. Metab. – 2006. – Vol.4 №3. – P.235-244.
- Ram M., Sherer Y., Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases // J. Clin. Immunol. – 2006. – Vol.26, №4. – P.299-307.
- Satoh M., Naganuma A., Imura N. Modulation of adriamycin toxicity by tissue-specific induction of metallothionein synthesis in mice // Life Sci. – 2000. – Vol.67, №6. – P.627-634.
- Selligman P.A., Kovar J., Gelfand E. W. Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways // Pathobiol. – 1999. – Vol.60 №1. – P.19-26.
- Suzuki K., Yamaya Y., Asano K., Chiba M. Relationship between hair elements and severity of atrioventricular block in horses // Biol. Trace Elem. Res. – 2007. – Vol. 115, №3. – P.225-264.
- Yazar M., Sarban S., Kocyigit A., Isikan U.E. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // Biol. Trace Elem. Res. – 2005. – Vol. 106, №2. – P.123-132.
- Yilmaz A., Sari R.A., Gundogdu M., Kose N. Trace elements and some extracellular antioxidant proteins levels in serum of patients with systemic lupus erythematosus // Clin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 24, №4. – P.331-335.
- Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Mycophenolate mofetil in animal models of autoimmune disease // Lupus. – 2005. – Vol.14, suppl.1. – P.12-16.
- Zeng H., Saari J.T., Dahlen G.M. Copper deficiency increases fibulin-5 (DANCE/EVEC) but decreases cytochrome C oxidase VIb subunit expression in rat heart // J. Inorg. Biochem. – 2006. – Vol.100, №2. – P.186-191.
- Afeltra A., Amoroso A., Mitterhofer A.P. et al. The 677C → T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in epileptic patients affected by systemic lupus erythematosus. Seizure 2002;11:250-254.

30. Afeltra A., Garzia P., Mitterhofer A.P. et al. Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology* 2003;61: 108—110.
31. Ainiala H., Loukkola J., Peltola J. et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;14:3:496—500.
32. Ainiala H., Dastidar P., Loukkola J. et al. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Clin Rheumatol* 2005;6:1—2.
33. Al-Mayouf S.M., Al-Hemidan A.I. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *Saudi Med J* 2003;24:9:964—966.
34. Amit M., Molad Y., Levy O., Wyszynbeek A.J. Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:4:467-470.
35. Andrade R.M., Alarcon G.S., Gonzalez L.A. et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LIV). *Ann Rheum Dis* 2008;67:6:829—834.