

# О РОЛИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ МЕЖСИСТЕМНЫХ СООТНОШЕНИЙ БИОМЕТАЛЛОВ В СИСТЕМЕ «ПЛАЗМА – ЛИМФА» ПРИ ВИБРАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ И НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ

*П. М. Возралик, Ю. В. Начаров*

*ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет  
Росздрава» (г. Новосибирск)*

Данная работа посвящена изучению межсистемных соотношений биометаллов (кальций, магний, медь, железо, цинк) в плазме крови и лимфе у крыс и их перераспределению в системе «плазма – лимфа» в условиях вибрационных воздействий, в ранний и поздний восстановительный периоды, а также на фоне коррекции эссенциальными фосфолипидами. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии в структуре вибрационной патологии такого звена, как системный дисбаланс биометаллов, являющегося одним из звеньев ее патогенеза, в совокупности приводящих к развитию полиорганной недостаточности; о регулирующей роли лимфатической системы в поддержании гомеостаза биометаллов и позволяют оценить вклад нарушений обмена биометаллов в патогенез вибрационной болезни и в понимание роли лимфатической системы в адаптивно-компенсаторных реакциях организма, направленных на поддержание гомеостаза.

*Ключевые слова:* вибрационная патология, обмен биометаллов, коррекция эссенциальными фосфолипидами

**Актуальность темы.** Еще Гиппократ (460–377 годы до н. э.) говорил о «белой крови». Аристотель (384–322 годы до н. э.) описал образования, содержащие бесцветную жидкость. Герофил (род. ок. 304 года до н. э.), представитель Александрийской школы врачей, описал лимфатические сосуды брыжейки тонкой кишки. Врачи Александрийской школы видели и описали лимфатические протоки. Однако в средние века эти знания были полностью забыты. Лимфатическая система была снова открыта спустя почти две тысячи лет. Изучение лимфатической системы ведется на протяжении нескольких веков, начиная с ее повторного открытия итальянским врачом из Милана Каспаро Азелли (1627) [6, 17]. Христофор Гуфеланд, член Берлинской академии наук, главный врач госпиталя «Шарите» в 1796 году в книге «Искусство продлить человеческую жизнь (макробиотика)» большое значение придавал лимфатической системе «с ее многочисленными лимфатическими железами, перерабатывающей и ассимилирующей материал, поступающий в наше тело». Х. Гуфеланд писал буквально: «...я считаю лимфатическую систему как главный орган для восстановления» [19]. В последующие годы изучались строение и функции ее звеньев. В 1980–90-е годы, когда над человечеством нависла угроза ВИЧ-инфекции, стали усиленно изучать иммунную (лимфоидную) систему [6].

Лимфатическая система представляет собой ту биологическую систему, которая производит постоянную санацию внутренней среды организма (ВСО) и поддерживает постоянство внутренней среды организма гомеостаза путем дренажа и детоксикации. Главная функция лимфатической

системы – дренажно-детоксикационная – перманентная интеркорпоральная детоксикация. Лимфатическая система состоит из прелимфатического звена, лимфатических капилляров, посткапилляров, сосудов, узлов, стволов и протоков. В лимфатических узлах, расположенных по ходу лимфатических сосудов и являющихся биологическими и механическими фильтрами для протекающей сквозь них лимфы [11], лимфа подвергается детоксикации, осуществляемой на трех уровнях: 1) биофизические процессы (абсорбция, фильтрация и др. в ретикулярной ткани); 2) биохимическая трансформация (лизоцим, система комплемента, фактор некроза опухолей, ферменты – моноаминоксидазы (МАО), цитохром Р-450 и др.); 3) иммунобиологическая обработка (клеточный и гуморальный иммунный ответ). А те чужеродные вещества, которые не были задержаны лимфатической системой и проникли в кровоток, проходят через другие органы детоксикации: селезенку, печень, почки и т. д. Лимфатические узлы являются одновременно неотъемлемой частью и лимфатического русла, и иммунной (лимфоидной) системы, так как содержат лимфоидную ткань. В особо опасных местах вместе с лимфатической системой функции иммунной защиты выполняют и другие органы: миндалины лимфоэпителиального кольца Пирогова-Вальдейера, лимфоидные узелки в стенках полых органов пищеварительной, дыхательной систем и мочеполового аппарата, пейеровы бляшки в стенках подвздошной кишки и групповые лимфоидные узелки в стенках аппендикса. Совокупность лимфоидной ткани легких получила название «легочной миндалины». Таким образом, лимфатическая система составляет единый комплекс со всем защитным иммунным (лимфоидным) аппаратом, включающим как центральные органы иммуногенеза (костный мозг, тимус, фабрициева сумка у птиц), так и целый ряд периферических органов иммуногенеза, расположенных в различных частях тела человека (животного): на путях возможного внедрения в организм чужеродных веществ или на путях их следования в организме [1, 2, 5, 14, 16, 18].

Одним из приоритетных направлений научных исследований является изучение роли факторов эколого-производственной среды в формировании заболеваний внутренних органов [7–9, 15]. Производственные вибрации различных параметров относятся к числу наиболее распространенных экстремальных факторов окружающей человека среды, а вибрационная патология занимает лидирующее положение среди отдельных нозологических форм хронических профессиональных заболеваний [4, 13].

В последние годы большое внимание уделяется изучению нарушений обмена биометаллов при различных патологических процессах. Начало изучению данной проблемы было положено выдающимся русским ученым – академиком В. И. Вернадским. Как известно, биометаллы являются важнейшими катализаторами обменных процессов, поскольку каталитическая активность ферментов обеспечивается коферментами небелковой природы – органическими соединениями или неорганическими элементами (ионами металлов – макро- и микроэлементов), и играют значительную роль в адаптации организма в норме и патологии [4, 10, 13].

В то же время имеется ограниченное число исследований, посвященных роли биометаллов в патогенезе вибрационной патологии. Практически отсутствуют сведения, касающиеся роли лимфатической системы – важнейшего звена гомеостаза, в регуляции обмена биометаллов, а также о распределении биометаллов в системе «плазма – лимфа» при вибрационной патологии [4].

На современном этапе исследований вибрационная патология рассматривается как вариант мембранопатологического процесса, характеризующегося нарушением морфофункциональных свойств клеточных мембран, приводящих к нарушению фосфолипидного состава и активности мембраносвязанных ферментов, внутриклеточных органелл. Показана взаимосвязь нарушений обмена биометаллов с мембранопатологическими нарушениями, в частности, с процессами перекисного окисления липидов. Восполнение разрушенных структурных элементов мембраны эссенциальными фосфолипидами способствует восстановлению поврежденных мембранных структур, что способствует коррекции нарушений гомеостаза [4].

Вышесказанное делает актуальным изучение изменений содержания биометаллов в патогенезе вибрационной патологии и поиск методов их коррекции, а исключительно высокое значение лимфатической системы как одного из важнейших компонентов гомеостаза организма побудило сосредоточить наше внимание на изучении особенностей гемолимфатических соотношений указанных параметров. Данные обстоятельства определили цели и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования:** изучение изменений содержания биометаллов в системе «плазма – лимфа» в условиях вибрационных воздействий, в ранний и поздний восстановительный периоды, а также на фоне коррекции эссенциальными фосфолипидами.

**Результаты исследований и их обсуждение.** В период воздействия и ранний восстановительный период (до 20-х суток восстановления) наблюдалось повышение плазменного пула кальция: на 60 % выше контрольного значения на фоне снижения его в лимфе. Избыток кальция, как известно, поддерживает активность ПОЛ.

Системный характер повреждения клеточных мембран при вибрационной патологии, в том числе в гладкомышечных клетках артерий, может быть основой для повышения их контрактильности вследствие накопления в цитоплазме свободного кальция и может приводить к развитию специфического для вибрационной болезни периферического ангиодистонического синдрома, влияя на сосудистый тонус, реологические свойства крови, микроциркуляцию, региональный кровоток [10, 12].

Увеличение содержания кальция в плазме крови сопровождалось уменьшением его содержания в лимфе: на 1-е сутки воздействия содержание кальция уменьшалось на 26 %, а на 10-е сутки – на 54 % по сравнению с контрольным значением. Начиная с 30-х суток воздействия и в период восстановления наблюдалось постепенное увеличение содержания кальция в

лимфе. На 60-е сутки восстановительного периода концентрация кальция в лимфе практически достигала контрольного значения, что может быть связано с компенсаторной реакцией лимфатической системы, выводящей избыток кальция из тканей [10]. У животных, получавших препарат эссенциале Н динамика содержания кальция в плазме крови и лимфе носила менее выраженный характер: в плазме крови на протяжении всего периода исследования она существенно не отличалась от контрольного значения; в лимфе же отличалась от контрольного значения лишь на 1-е и 10-е сутки воздействия соответственно на 18 и 26 %.

При коррекции эссенциале Н значения ПЛИ кальция были выше контрольного значения на 1-е сутки воздействия на 30 %, на 10-е – на 50 %. К 60-м суткам восстановительного периода ПЛИ кальция снижался практически до контрольного значения, что свидетельствует о нормализации межсистемных соотношений кальция к концу восстановительного периода (рис. 1).

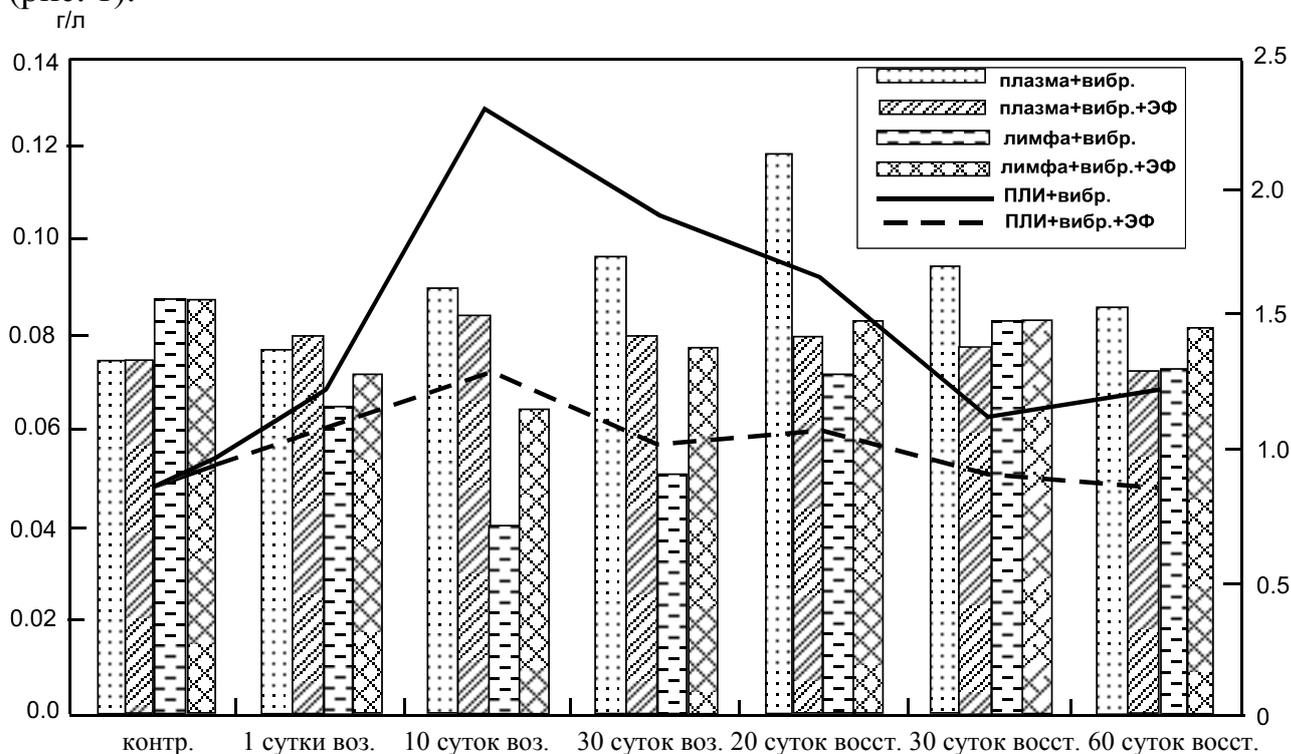


Рис. 1. Динамика содержания кальция в плазме крови, лимфе и ПЛИ при вибрационных воздействиях, в ранний и поздний восстановительный периоды и на фоне коррекции

Восполнение разрушенных структурных элементов мембраны эссенциальными фосфолипидами способствует восстановлению поврежденных мембранных структур, стабилизации мембран и кальциевых каналов и восстановлению нарушенного баланса кальция.

Увеличение содержания магния в плазме крови до 10-х суток воздействия в 2,4 раза в сочетании с увеличением содержания кальция до 20-х суток восстановительного периода отражает процессы мобилизации магния из тканей как кофактора многочисленных энзимных реакций, необходимых для активации энергетического и пластического обменов. Известно, что усиление процессов липидпероксидации с депрессией антиоксидантной

системы (АОС) при вибрационной болезни сопровождаются системными поражениями мембран клеток и субклеточных структур, сдвигами нейрогормональной регуляции по типу ранней инволютивной перестройки, расстройствами микроциркуляции со снижением пластического и энергетического обеспечения органов и тканей, хронической гипоксией. Кроме того, изменение концентрации внеклеточного магния приводит к спазму сосудов, повышению их чувствительности к прессорным агентам [12]. Содержание магния в лимфе уменьшалось, и на 10-е сутки периода воздействия составляло 50 % от контрольного значения, затем наблюдалось его постепенное увеличение (рис. 2).

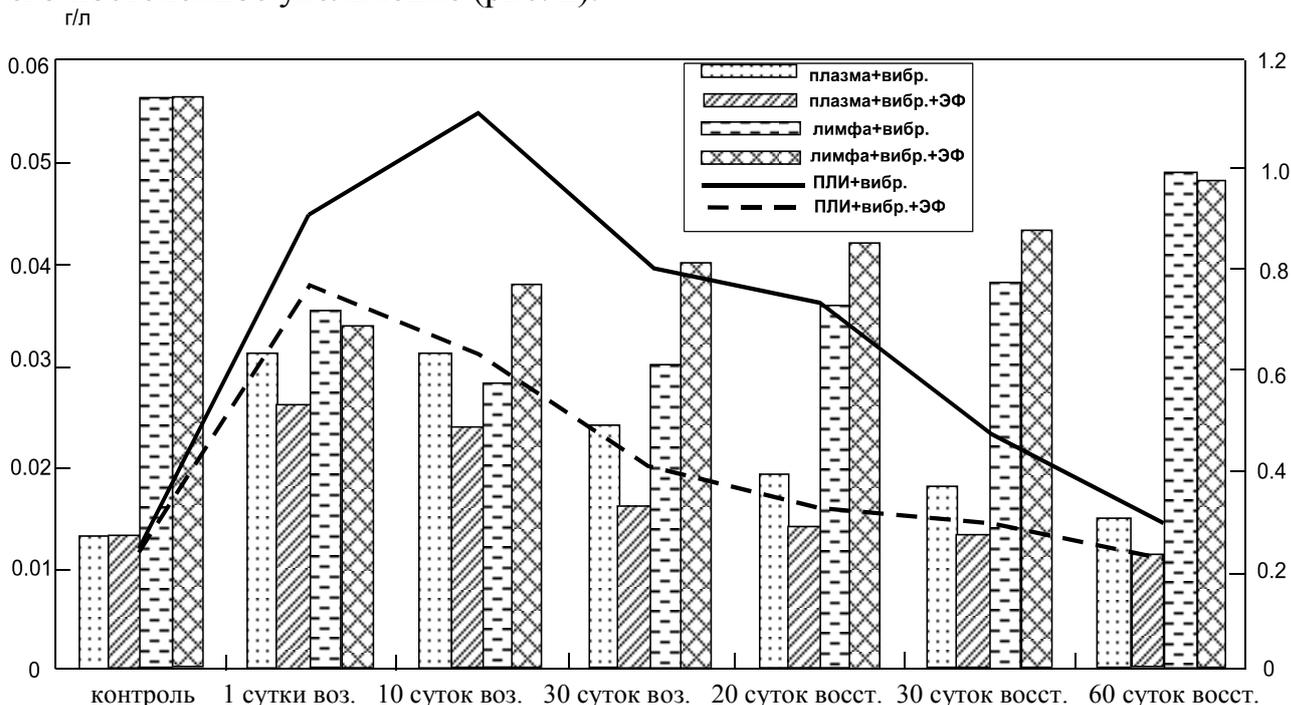


Рис. 2. Динамика содержания магния в плазме крови, лимфе и ПЛИ при вибрационных воздействиях, в ранний и поздний восстановительный период и на фоне коррекции

Значение ПЛИ магния увеличивалось и на 10-е сутки вибрационного воздействия превышало контрольное значение в 4.8 раза, далее наблюдалось его снижение к 30-м суткам восстановления в 2 раза выше контрольного значения.

Наблюдаемое снижение показателей гемолимфатических соотношений магния на 60-е сутки периода восстановления приобретает тенденцию к нормализации, тем самым подтверждая возможность депонирования магния в лимфатической системе для последующего его использования по мере необходимости («recycling») [10]. У животных, получавших препарат эссенциале Н, на протяжении всего периода исследования изменения содержания магния были существенно меньшими, чем у животных 1-й группы. В то же время концентрации магния в лимфе у животных, получавших препарат, были существенно выше таковых, чем у животных 1-й группы в течение всего периода исследования. На фоне коррекции значения ПЛИ магния на протяжении всего периода исследования были ниже таковых, чем у животных 1-й группы. На 60-е сутки восстановительного периода ПЛИ

магния практически достигал контрольного значения, что может свидетельствовать о нормализации межсистемных отношений магния между кровеносным и лимфатическим руслами.

Обнаруженное повышение содержания цинка в плазме крови на 1-е сутки вибрационного воздействия в 5,6 раза, вероятно, обусловлено поступлением этого биометалла из тканевого «депо» под действием глюкокортикоидов в ответ на вибрационный стресс, а также как возможный вариант антиоксидантной защиты [10, 20, 21]. Начиная с 10-х суток воздействия вибрации и в течение всего восстановительного периода содержание цинка в плазме крови постепенно уменьшалось, к 60-м суткам периода восстановления достигая контрольного значения. Увеличение содержания цинка в плазме крови сопровождалось уменьшением его содержания в лимфе. При этом наблюдалось увеличение значений ПЛИ цинка в течение всего периода воздействия вибрации, что можно объяснить как естественную реакцию на вибрационное повреждение, учитывая мощный репаративный эффект цинка. У животных, получавших препарат эссенциале Н, к 60-м суткам периода восстановления концентрации цинка в обеих средах достигали контрольных значений.

Содержание меди в плазме крови при вибрационном воздействии уменьшалось и на 30-е сутки было на 38 % ниже контрольного значения. К 60-м суткам периода восстановления оно было на 3% ниже контрольного значения. Наблюдаемое уменьшение содержания меди в плазме крови может быть связано с нарушениями в системе микросомального окисления печени, оно усугубляет метаболические нарушения, гипоксию и ишемию тканей. Как известно, медь может в определенной степени влиять на интенсивность процессов ПОЛ через образование супероксиддисмутазы (СОД). Некоторые авторы приводят факты двукратного усиления процессов ПОЛ в митохондриях и микросомах печени крыс при одновременном снижении активности СОД, каталазы и глутатионпероксидазы на фоне купродефицита. Снижение содержания меди в плазме крови может быть также связано со снижением синтеза транспортных белков в печени на фоне вибрационно обусловленной гепатопатии [10, 20]. Увеличение содержания меди в лимфе до 10-х суток при одновременном уменьшении ее содержания в плазме крови сопровождалось резким снижением ПЛИ этого биометалла, что может свидетельствовать о компенсирующей роли лимфатической системы в поддержании системного баланса данного биометалла. У животных, получавших препарат эссенциале Н, содержание меди в плазме крови на 30-е сутки воздействия было ниже контрольного значения уже на 17 %. Концентрации меди в лимфе у животных, получавших препарат, были ниже таковых, а ПЛИ были существенно выше таковых, чем у животных 1-й группы, определенных в эти же временные интервалы.

Содержание железа в плазме крови уменьшалось при вибрационных воздействиях и было существенно ниже контрольного значения на 1-е и 10-е сутки. Это может быть связано с нарушением усвоения железа вследствие вибрационного поражения кишечника, что является проявлением

полиорганной недостаточности, тем самым усугубляя возникающие обменно-трофические нарушения. Наблюдаемое увеличение содержания сывороточного железа на 30-е сутки периода воздействия может способствовать адекватному усилению функционирования системы микросомального окисления на фоне массивного выброса глюкокортикоидов в ответ на вибрационный стресс. По данным литературы, имеется определенная закономерность между содержанием железа и количеством цитохромов в печени. Последующее снижение содержания железа в плазме крови на 20-е и 30-е сутки периода восстановления, возможно, связано со снижением уровня транспортных и функциональных белков в печени [10, 22]. Уменьшение содержания железа в плазме крови сопровождалось резким увеличением его содержания в лимфе. ПЛИ железа на 1-е и 10-е сутки воздействия уменьшались и были на 90 % ниже контрольного значения. К 60-м суткам периода восстановления ПЛИ железа практически не отличался от контрольного значения, что может говорить о компенсирующей роли лимфатической системы в регуляции межсистемных отношений данного биометалла. У животных, получавших препарат эссенциале Н, концентрации железа в плазме крови на протяжении всего периода исследования были выше таковых, в лимфе – ниже таковых, чем у животных 1-й группы. К 60-м суткам восстановления ПЛИ достигал контрольного значения, что свидетельствует о нормализации отношений железа в системе «плазма – лимфа».

В процессе анализа и последующей интерпретации собственных результатов исследования мы использовали концепцию А. П. Авцына (1991) о микроэлементах как объединяющем понятии для всех патологических процессов, вызванных дефицитом, избытком или дисбалансом микроэлементов в организме. Выявленные нарушения обмена биометаллов свидетельствуют о наличии в структуре вибрационной патологии такого патогенетического звена, как системный дисбаланс биометаллов, который является одним из звеньев ее патогенеза, в совокупности приводящих к развитию полиорганной недостаточности.

Выявленные нарушения межсистемных соотношений изучаемых биометаллов позволяют сделать вывод как о компенсирующей роли лимфатической системы, так и об определенном патогенетическом вкладе ее в развитие нарушений обмена биометаллов. С другой стороны, роль лимфатической системы в гомеостазе биометаллов не ограничивается только «сточным резервуаром», куда сбрасываются излишки или «метаболические отходы», а напротив, приобретает новое значение – активного регулятора межсистемных соотношений биометаллов, что проявляется «выравниванием» измененных соотношений и возможным селективным их накоплением для последующего использования [10].

Применение фармакологического препарата эссенциальных фосфолипидов (эссенциале Н) при вибрационных нагрузках, по-видимому, оказывает протективный и коррегирующий эффект на поврежденные мембранные структуры и инициирует субклеточные компенсаторно-

приспособительные механизмы, приводя к нормализации межсистемных отношений биометаллов в системе «плазма – лимфа». Терапевтические эффекты эссенциале Н максимально проявлялись в поздний восстановительный период. Таким образом, восполнение разрушенных структурных элементов мембраны во время вибрационных нагрузок эссенциальными фосфолипидами способствует сохранению и восстановлению гомеостаза биометаллов [4].

### **Выводы**

1. Воздействие вибрационного фактора приводит к увеличению в плазме крови содержания кальция, магния, цинка и уменьшению содержания меди, железа. В лимфе в период воздействия отмечается противоположный характер изменений содержания биометаллов, что свидетельствует о системных нарушениях обмена биометаллов.

2. Наблюдаемое в период восстановления снижение в плазме крови содержания кальция, магния и цинка сопровождалось увеличением их содержания в лимфе, что связано с их компенсаторным перераспределением в лимфатическое русло. Увеличение содержания меди и железа в плазме крови к концу периода восстановления, напротив, сопровождается снижением их лимфатического пула.

3. Применение препарата эссенциале Н в период воздействия вибрации значительно снижает выраженность изменений содержания биометаллов в плазме крови и лимфе по сравнению с таковой у животных, не получавших данный препарат, что связано с протективными и коррегирующими эффектами эссенциальных фосфолипидов.

4. Коррегирующие эффекты эссенциале Н на обмен биометаллов максимально проявлялись в поздний восстановительный период, приводя к нормализации нарушенных параметров обмена биометаллов, что связано с реконструктивным влиянием препарата, реализуемым вследствие оптимизации трансэндотелиального обмена, белоксинтетической и энергетической функций.

5. Увеличение значений ПЛИ кальция, магния, цинка в период воздействия свидетельствуют о преобладании плазматического пула данных биометаллов, а снижение при этом значений ПЛИ меди и железа отражает компенсаторное перераспределение данных биометаллов в лимфатическое русло. Однако в восстановительном периоде полного восстановления нарушенных межсистемных соотношений биометаллов не происходит, несмотря на устранение вибрации как этиологического фактора.

6. На фоне применения эссенциале Н отмечается восстановление значений ПЛИ изучаемых биометаллов, приводя к нормализации их межсистемных соотношений к концу периода восстановления.

7. Применение препарата эссенциале Н способствует нормализации возникающего при вибрационных нагрузках системного дисбаланса биометаллов, сохранению и восстановлению гомеостаза биометаллов, что связано с влиянием эссенциальных фосфолипидов на главные звенья патогенеза вибрационной патологии: метаболические нарушения, активацию

перекисидации липидов, повреждение мембран, регенераторно-пластическую недостаточность. Полученные нами данные позволяют говорить о системном характере нарушений обмена биометаллов и об активном участии лимфатической системы в ответных реакциях организма на вибрационное воздействие, формировании «метаболической платформы» нарушений гемо- и лимфоциркуляции. Полученные данные позволяют оценить вклад нарушений обмена биометаллов в патогенез вибрационной болезни и в понимание роли лимфатической системы в адаптивно-компенсаторных реакциях организма, направленных на поддержание гомеостаза.

### Список литературы

1. Беляков Н. А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система / Н. А. Беляков // Эфферентная терапия. – 1998. – Т. 4. – № 2. – С. 11–16.
2. Бородин Ю. И. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях / Ю. И. Бородин, В. Н. Григорьев. – Новосибирск : Наука, 1986. – 320 с.
3. Бородин Ю. И. Нарушения белкового и липидного обмена при синдроме длительного сдавления / Ю. И. Бородин, А. В. Ефремов [и др.]. – Новосибирск, 1997. – 78 с.
4. Вогралик П. М. Изменения гемолимфатических соотношений биометаллов (кальций, магний, медь, железо, цинк) при вибрационных воздействиях и пути их коррекции / П. М. Вогралик, Ю. В. Начаров // Медицина и образование в Сибири : электронный журнал. – 2008. – № 3. – ([http://ngmu.ru/coso/mos/article/text\\_full.php?id=278](http://ngmu.ru/coso/mos/article/text_full.php?id=278))
5. Вогралик П. М. Лимфатическая система и органы иммуногенеза / П. М. Вогралик // Проблемы лимфологии и эндоэкологии : материалы междунар. симпозиума (19–20 ноября 1998 года) ; труды НИИКиЭЛ СО РАМН / Под ред. Ю. И. Бородина, В. Н. Горчакова. – Новосибирск, 1998. – Т. 7. – С. 306–310.
6. Вогралик П. М. О путях лимфотока на отрезке афферентный лимфатический сосуд – краевой синус в лимфатическом узле / П. М. Вогралик // Вопросы теоретической и прикладной морфологии : сб. науч. работ. Вып. III. – Барнаул, 2000. – С. 25–28.
7. Вогралик П. М. О роли курения в формировании наркозависимости и заболеваний внутренних органов / П. М. Вогралик, А. Ф. Ганин // Сиб. консилиум. – 2008. – № 1 (64). – С. 53–56.
8. Вогралик П. М. О токсинообразующих грибах / П. М. Вогралик // Медицина и образование в Сибири : электронный журнал. – 2008. – № 3. – ([http://ngmu.ru/coso/mos/article/text\\_full.php?id=280](http://ngmu.ru/coso/mos/article/text_full.php?id=280))
9. Вогралик П. М. Описание клинического случая идиопатического фиброзирующего альвеолита, осложненного инфарктами легкого / П. М. Вогралик // Сиб. консилиум. – 2007. – № 1 [56]. – С. 43–46.
10. Ефремов А. В. Нарушение обмена электролитов и эссенциальных микроэлементов при синдроме длительного сдавления на фоне артериальной гипертензии / А. В. Ефремов [и др.]. – Новосибирск, 1998. – 123 с.

11. Жданов Д. А. Функциональная анатомия лимфатической системы / Д. А. Жданов. – Горький, 1940. – 110 с.
12. Костюк И. Ф. Роль внутриклеточного обмена кальция в реализации вазоспастических реакций при вибрационной болезни / И. Ф. Костюк, В. А. Капустник // Медицина труда и пром. экология. – 2004. – № 7. – С. 14–18.
13. Несина И. А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в динамике программ восстановительного лечения у больных вибрационной болезнью / И. А. Несина, А. В. Ефремов, Л. А. Шпагина [и др.] // Здоровоохранение Сибири : вестн. межрегиональной ассоциации. – 2004. – № 1. – С. 51–53.
14. Оксигендлер Г. И. Яды и противоядия / Г. И. Оксигендлер. – Л. : Наука, Ленинградское отделение, 1982. – 182 с.
15. Онищенко Г. Г. Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации / Г. Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2008. – № 2. – С. 4–15.
16. Пупышев Л. В. Лимфатические сосуды в капсуле лимфатического узла / Л. В. Пупышев // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – Т. ХСVI. – № 6. – С. 70–72.
17. Русняк И. Физиология и патология лимфообращения / И. Русняк, М. Фельди, Д. Сабо. – Будапешт : Изд-во АН ВНР, 1957. – 856 с.
18. Сапин М. Р. Новый взгляд на лимфатическую систему и ее место в защитных функциях организма / М. Р. Сапин // Морфология. – 1997. – № 5. – С. 84–87.
19. Ульянкина Т. И. Зарождение иммунологии / Т. И. Ульянкина. – М. : Наука, 1994. – 319 с.
20. Karadag F. Trace elements as a component of oxidative stress in COPD / F. Karadag [et al.] // *Respirology*. – 2004. – Vol. 9, N 1. – P. 33–37.
21. Molchanova E. Zink and nitrate in the ground water and the incidence of type 1 diabetes in Finland for the Spat Study Griup / E. Molchanov [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2004. – Vol. 21, N 3. – P. 256–261.
22. Piasek M. Low iron diet and parenteral cadmium exposure in pregnant rats: the effects of trace elements and fetal viability / M. Piasek [et al.] // *Biometals*. – 2004. – Vol. 17, N 1. – P. 1–4.