



УДК 616.31-085; 616.34-72

Особенности элементного состава ротовой жидкости пациентов с болезнью Паркинсона

Г.Р. РУВИНСКАЯ, З.А. ЗАЛЯЛОВА, С.Э. МУНАСИПОВА, Р.Г. КУЗНЕЦОВА

Казанская государственная медицинская академия
Казанский государственный медицинский университет
Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Рувинская Гузель Ренадовна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической и детской стоматологии и ортодонтии КГМА
420064, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138
тел. 8-917-278-98-34, e-mail: guzelruv@mail.ru

Проведен анализ элементного состава ротовой жидкости 35 пациентов с болезнью Паркинсона. По сравнению с контрольной группой в ротовой жидкости у больных наблюдается избыток содержания токсичных микроэлементов: Ba (в 36,5 раза), Pb, Al, Cd, Ni (в 1,5 раза), As (в 3 раза). Эссенциальные микроэлементы, наоборот, имеют тенденцию к снижению: определяется относительный недостаток Fe, Cr, Se — на 7-11%. Не меняется содержание Co, Sb, V, Ag, а уровень Ca, Mg, Zn достоверно повышен. Нарушение водно-солевого барьера проявляется уменьшением Na и увеличением уровня K.

Ключевые слова: ротовая жидкость, элементный состав, болезнь Паркинсона, токсичные и эссенциальные микроэлементы.

Characteristics of ultimate oral fluid composition of patients with Parkinson's disease

G.R. RUVINSKAYA, Z.A. ZALYALOVA, S.E. MUNASIPOVA, R.G.KUZNETSOVA

Kazan State Medical Academy
Kazan State Medical University
Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

The analysis of ultimate composition of oral fluid of 35 patients with Parkinson's disease was made. As to compare with the control group, in the oral fluid of patients there is an excess of some toxic microelements: Ba (by 36.5 times), Pb, Al, Cd, Ni (by 1.5 times), As (by 3 times). Essential microelements by contrast have a tendency to decline: there is a lack of Fe, Cr, Se — by 7-11%. The content of Co, Sb, V, Ag does not change, and the level of Ca, Mg, Zn is significantly increased. Disturbance of water-salt barrier is evident with a decrease of Na level and increase of K level.

Key words: oral fluid, ultimate composition, Parkinson's disease, toxic and essential microelements.

В последние годы в клиническую практику врачей различных специальностей все больше входит исследование элементного состава биологических сред организма. Полученные сведения являются основой для разработки новых методов коррекции различных дисметаболических состояний [1, 2]. Микроэлементы, являясь составной частью многих биоструктур (в частности активными центрами некоторых ферментов), участвуют в важнейших биохимических процессах — окислительно-восстановительных реакциях, свободно-радикальном окислении, синте-

зе белка, дифференцировке и росте тканей, взаимодействию с нуклеиновыми кислотами и составляющими их мономерами. Концентрация микроэлементов в тканях строго сбалансирована и подчиняется законам гомеостатической регуляции [3]. Кинетика, распределение, депонирование ионов металлов имеют биохимический контроль [4]. По состоянию ионного баланса в биосубстратах можно составить представление о метаболических изменениях, протекающих с участием металлосодержащих молекул [5].



В современной классификации микроэлементы делят в зависимости от так называемого иммуномодулирующего эффекта (способности влиять на иммунную систему) на **эссенциальные и иммунотоксичные**. Эссенциальными называют МЭ, незаменимые и необходимые для нормального функционирования иммунной системы. К ним относятся: железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, селен, марганец, литий. Иммунотоксичными микроэлементами, т.е. угнетающими иммунобиологическую резистентность организма, считаются алюминий, мышьяк, бор, никель, кадмий, свинец, ртуть и т.д. [6].

Известно, что обмен МЭ в тканях организма регулируется центральной нервной системой. Процессы возбуждения и торможения оказывают влияние на содержание МЭ не только в крови и органах, но и в различных отделах мозга. Обмен микроэлементов связан также с активностью вегетативных отделов нервной системы. Поддержание постоянства внутренней среды организма предусматривает в первую очередь поддержание качественного и количественного содержания минеральных веществ в тканях органов на физиологическом уровне [5]. Следует добавить, что дефицит одного микроэлемента может привести к дисбалансу других МЭ.

Проблема дефицита эссенциальных МЭ и интоксикации малыми дозами токсичных МЭ зачастую недооценивается врачами, вследствие чего мало внимания уделяется факторам, служащим причиной возникновения различных микроэлементозов. В частности в отечественной и зарубежной литературе имеется ограниченное количество статистических данных о распространенности многих микроэлементозов, за исключением йод- и железodefицитных состояний [7-9]. Об участии МЭ в регуляции иммунобиологических реакций свидетельствует высокая избирательная концентрация йода, кобальта, меди, цинка в иммунокомпетентных органах, а также прямые наблюдения об активирующем либо ингибирующем воздействии их биотических доз на синтез антител и реакции клеточного иммунитета. Достоверные нарушения обмена некоторых МЭ имеют место и при заболеваниях, связанных с гормональной дисфункцией [10]. Таким образом, наиболее полную информацию об обеспеченности организма различными микроэлементами, а также накоплении токсичных металлов при различных заболеваниях, позволяет получить определение их в биологических субстратах. В свою очередь содержание макро- и микроэлементов во внутренних органах и средах определенным образом отражает физиологический статус организма и может служить сигналом наступивших в нем патологических изменений [11].

Не являются исключением и нейродегенеративные заболевания, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и одновременно — постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга. Болезнь Паркинсона (БП) — наследственно-дегенеративное хроническое прогрессирующее заболевание, патогенез которой остается неясным [12]. Однако установлено, что эти состояния сопровождаются дегенерацией нигростриарных дофаминергических нейронов и/или уменьшением содержания дофамина в стриопаллидарной системе. Базисным препаратом, возмещающим дефицит дофамина, является предшественник дофамина, его левовращающий изомер — леводopa, который в отличие от дофамина проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [13].

Известно, что гематоэнцефалический барьер из крови в цереброспинальную жидкость пропускает ряд веществ избирательно, для некоторых он непреодолим. В работах Штерн Л.С. (1960) было доказано функционирование специализированного механизма, определяющего селективный транспорт из крови в цереброспинальную жидкость и мозг [14]. Затем после длительного изучения были открыты селективно функционирующий гематоофтальмический барьер между кровью и внутриглазными жидкостями и другие гистогематические барьеры, в том числе гематосаливарный барьер (ГСБ) между кровью и внутренним содержимым слюнных желез.

Процесс продукции слюны регулируется вегетативной нервной системой. Центры слюноотделения располагаются в продолговатом мозге. Стимуляция парасимпатических окончаний вызывает образование большого количества слюны с низким содержанием белка. Наоборот, симпатическая стимуляция приводит к секреции малого количества вязкой слюны. Слюна продуцируется из плазмы крови путем захвата и фильтрации ее железистыми ацинусами и на этом этапе имеет сходную с плазмой структуру. Затем по мере прохождения в протоки слюны подвергается электролитической реабсорбции с формированием гипотонического раствора. Такая слюна и попадает в ротовую полость. ГСБ между кровью и внутренним содержимым слюнных желез высокоизбирателен [14].

Известно, что при болезни Паркинсона возникает сиалорея, частота которой колеблется, по данным разных авторов, от 45 до 80% [1], однако патофизиология сиалореи изучена недостаточно. Исследованиями различных авторов было показано, что при БП имеет место как увеличение продукции, так и снижение всасывания, а соотношение серозной и мукозной составляющих не изменяется [15]. Выраженность слюноотечения коррелирует с возрастом пациента, продолжительностью и стадией БП [16].

Ротовая жидкость в норме обладает рядом свойств и определенным постоянством состава. Предполагается, что изменение состава смешанной слюны при нейродегенеративных изменениях может являться косвенным признаком того, что аналогичные процессы могут происходить и в определенных клеточных структурах организма человека и стать биомаркером пресимптоматической стадии нейродегенеративного процесса. Определение же уровня микроэлементов в ротовой жидкости пациентов с БП не проводилось. Область исследования элементного дисбаланса разных биохимических процессов (особенно секреторных) в организме человека на фоне нейродегенеративных нарушений требует к себе значительно больше внимания ученых и врачей в силу своей чрезвычайной актуальности.

Целью настоящего исследования явилось изучение качественного и количественного элементного состава ротовой жидкости пациентов с БП.

Материалом исследования явились образцы ротовой жидкости 35 пациентов БП (19 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 54 до 80 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в Республиканском клинико-диагностическом центре экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии МЗ РТ [17]. Критериями включения в опытную группу явился впервые поставленный диагноз «болезнь Паркинсона» (пациенты, не принимающие леводопотерапию). Группу сравнения составили образцы ротовой жидкости 36 пациентов, сопоставимых по гендерно-возрастному составу, которые обратились в стоматологическую поликлинику Казанского медицинского университета с целью санации полости рта.



Таблица 1.
Концентрация микроэлементов ротовой жидкости у пациентов БП и группы сравнения

Микроэлементы ротовой жидкости	Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости при БП	Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости в группе сравнения	P
алюминий мг/дм ³	0,19±0,08	0,0	0,197
барий мг/дм ³	1,46±0,44	0,04±0,02	0,021*
ванадий мг/дм ³	0,004±0,001	0,005±0,001	0,609
железо мг/дм ³	1,135±0,091	1,192±0,308	0,173
кадмий мг/дм ³	0,01±0,01	0,0	0,352
кобальт мг/дм ³	0,00	0,0	0,176
марганец мг/дм ³	0,03±0,01	0,02±0,01	0,179
медь мг/дм ³	0,005±0,002	0,003±0,002	0,289
молибден мг/дм ³	0,03±0,01	0,02±0,00	0,351
натрий мг/дм ³	160,43±18,19	174,13±33,83	0,258
никель мг/дм ³	0,06±0,01	0,04±0,01	0,112
селен мг/дм ³	0,025±0,003	0,028±0,001	0,546
серебро мг/дм ³	0,008±0,002	0,009±0,003	0,866
свинец мг/дм ³	0,05±0,02	0,0	0,028*
стронций мг/дм ³	0,09±0,01	0,17±0,04	0,034*
сурьма мг/дм ³	0,010±0,002	0,012±0,001	0,324
хром мг/дм ³	0,64±0,02	0,68±0,07	0,277
цинк мг/дм ³	6,08±1,2	3,81±0,82	0,021*
мышьяк мг/дм ³	0,012±0,004	0,004±0,004	0,351
кальций мг/дм ³	108,24±7,98	92,4±11,55	0,034*
магний мг/дм ³	9,3±0,62	7,43±0,73	0,041*
калий мг/дм ³	1406,5±96,9	1184,2±109,3	0,353

*— $p \leq 0,05$

Методы исследования. Всем пациентам с БП (n=35) проведена оценка микроэлементного профиля ротовой жидкости методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) [18, 19]. Одновременно данный анализ проводился у пациентов группы сравнения (n=36). Для комплексной оценки элементного статуса у наблюдаемых больных нами использована классификация МЭ, предложенная Кудриным А.В. с соавт. [6].

Для проведения исследования смешанную слюну собирали свободным током без стимуляции утром натощак в стерильные градуированные пробирки в количестве 5 мл [20]. Далее пробирки с биообразцами ротовой жидкости доставлялись в лабораторию Государственного бюджетного учреждения «Республиканский центр независимой экспертизы и мониторинга потребительского рынка» Республики Татарстан для исследования методом масс-спектрометрии с индук-

Таблица 2.

Сравнительная характеристика концентрации токсичных микроэлементов ротовой жидкости у пациентов БП и группы сравнения

Токсичные микроэлементы	Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости при БП	Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости в группе сравнения	P
алюминий мг/дм ³	0,19±0,08↑	0,0	0,197
кадмий мг/дм ³	0,01±0,01↑	0,0	0,352
свинец мг/дм ³	0,05±0,02↑	0,0	0,028*
барий мг/дм ³	1,46±0,44↑	0,04±0,02	0,021*
сурьма мг/дм ³	0,010±0,002	0,012±0,001	0,324
ванадий мг/дм ³	0,004±0,001	0,005±0,001	0,609
никель мг/дм ³	0,06±0,01↑	0,04±0,01	0,112
мышьяк мг/дм ³	0,012±0,004↑	0,004±0,001	0,351

*— $p \leq 0,05$

↓— концентрация микроэлемента снижена

↑— концентрация микроэлемента повышена

Таблица 3.

Сравнительная характеристика концентрации эссенциальных микроэлементов ротовой жидкости у пациентов БП и группы сравнения

Эссенциальные микроэлементы	Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости при БП	Концентрация микроэлемента в ротовой жидкости в группе сравнения	P
железо мг/дм ³	1,135±0,091↓	1,192±0,308	0,173
медь мг/дм ³	0,005±0,002	0,003±0,002	0,289
цинк мг/дм ³	6,08±1,2↑	3,81±0,82	0,021*
кобальт мг/дм ³	0,00	0,0	0,176
хром мг/дм ³	0,64±0,02↓	0,68±0,07	0,277
молибден мг/дм ³	0,03±0,01	0,02±0,00	0,351
селен мг/дм ³	0,025±0,003↓	0,028±0,001	0,546
марганец мг/дм ³	0,03±0,01	0,02±0,01	0,179

*— $p \leq 0,05$

↓— концентрация микроэлемента снижена

↑— концентрация микроэлемента повышена

тивно связанной плазмой (ИСП-МС) [18]. Использовался масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой Agilent 7500, технические характеристики которого составляют: скорость газового потока через колонку — 1,0-2,0 мл/мин, интервал температур — 0-350°C, макс. внутренний диаметр колонки — 0,25-0,53 см, чувствительность — до 10⁻¹⁴ г [21].

Для статистической обработки использовался пакет программ SPSS 13.0. Для проверки нормальности распределений использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Множественные сравнения проводились с применением критерия Стьюдента с поправкой Бонферони. Данные представлены в виде средней и ее стандартной ошибки (M±m). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе анализа установлено, что концентрации микроэлементов ротовой жидкости у пациентов с БП от-

личаются от значений группы сравнения. Достоверная разница установлена для бария, свинца, стронция, цинка, магния и кальция (табл. 1).

У больных с БП относительно группы сравнения в ротовой жидкости наблюдается избыток содержания некоторых токсичных (табл. 2) и уменьшение эссенциальных (табл. 3) микроэлементов.

Исследование концентрации токсичных микроэлементов ротовой жидкости у больных БП и группы сравнения (табл. 2) показало повышение токсичных металлов: алюминия (0,19±0,08 мг/дм³, $p > 0,05$), кадмия (0,01±0,01 мг/дм³, $p > 0,05$), свинца (0,05±0,02 мг/дм³, $p < 0,05$), бария (1,46±0,44 мг/дм³, $p < 0,05$) — в 36,5 раза, никеля (0,06±0,01 мг/дм³, $p > 0,05$) — в 1,5 раза, мышьяка (0,012±0,004 мг/дм³, $p > 0,05$) — в 3 раза. Причем такие элементы, как алюминий, кадмий и свинец, не встретились ни в одном из изучаемых образцов. Элементы сурьма и ванадий не показали каких-либо отклонений в содержании.

Канцерогенные свойства кадмия и свинца связывают с их способностью замещать ионы цинка в «фингерных» белках клеточных ядер, транскрипционных факторах и гормонсвязывающих белках, что нарушает внутриклеточную трансдукцию сигналов и экспрессию генов [22]. Органами-мишенями при избыточных концентрациях алюминия в организме являются почки, центральная нервная система (ухудшение памяти, трудности в обучении, нервозность, склонность к депрессии, прогрессирующее старческое слабоумие). Мышьяк и барий относятся к так называемым токсичным ультрамикроразнообразиям, «тиоловым ядам», существует достаточно количество доказательств канцерогенности их неорганических соединений [4].

Рассматривая содержание эссенциальных (табл. 3) микроэлементов, установлено, что в ротовой жидкости у больных БП определяется относительный недостаток железа ($1,135 \pm 0,091$ мг/дм³, $p > 0,05$), хрома ($0,64 \pm 0,02$ мг/дм³, $p > 0,05$) и селена ($0,025 \pm 0,003$ мг/дм³, $p > 0,05$) — на 7-11% и достоверное увеличение содержания цинка ($6,08 \pm 1,2$ мг/дм³, $p < 0,05$) — 1,6 раза. Показатели содержания микроэлементов медь, молибден и марганец в ротовой жидкости у пациентов БП и пациентов из группы сравнения достоверны, но вполне сопоставимы.

Элемент кобальт не встретился ни в одном из представленных образцов опытной и контрольной групп.

Установлено достоверное уменьшение количества стронция (табл. 1) в ротовой жидкости у пациентов БП, оно составило $0,09 \pm 0,01$ мг/дм³, у группы сравнения в 1,9 раза больше — $0,17 \pm 0,04$ мг/дм³ ($p < 0,05$). Прослеживается корреляционная связь с содержанием кальция: установлено достоверное увеличение его количества у пациентов БП по сравнению с пациентами из группы сравнения ($108,24 \pm 7,98$ мг/дм³ и $92,4 \pm 11,55$ мг/дм³, $p < 0,05$). Известно, что стронций может замещать кальций в ацинарных клетках слюнных желез в механизме выделения в ротовую жидкость, но не может включаться в механизм накопления вместо кальция.

Наблюдается понижение уровня натрия ($160,43 \pm 18,19$ мг/дм³ и $174,13 \pm 33,83$ мг/дм³, $p > 0,05$) и повышение

уровня калия ($1406,5 \pm 96,9$ мг/дм³ и $1184,2 \pm 109,3$ мг/дм³, $p > 0,05$) в ротовой жидкости у пациентов БП. Несмотря на то, что результаты не попали в предел статистической достоверности, они соответствовали критериям позитивной тенденции. Известно, что определению натрия и калия в слюне придается диагностическое значение при исследовании функционального состояния коры надпочечников. У больных с вторичной недостаточностью коры надпочечников потеря калия ведет к появлению мышечной слабости, парестезий, тетании. С течением времени мышечная слабость становится все более выраженной, пациенту тяжело осуществлять движения, голос становится тихим, снижается масса тела, появляются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [23].

Вывод. Полученные результаты подтверждают, что микроэлементный состав ротовой жидкости определяется особенностью обменных процессов в организме. При БП возникает не только увеличение выделения слюны и нарушение ее всасывания, но и изменение микроэлементного состава ротовой жидкости, изменение проницаемости гематосаливарного барьера для ряда микроэлементов. При болезни Паркинсона проницаемость ГСБ усиливается для кальция, магния и цинка, а для стронция уменьшается, что дает нам картину достоверного увеличения или уменьшения содержания этих микроэлементов в ротовой жидкости у пациентов БП относительно группы сравнения. Также у больных с БП (по сравнению с контрольной группой) в ротовой жидкости наблюдается избыток содержания токсичных микроэлементов: бария, свинца, алюминия, кадмия, никеля, мышьяка. Причем такие элементы, как алюминий, кадмий и свинец? не проявляются в ротовой жидкости в контрольных образцах. Эссенциальные микроэлементы наоборот, имеют тенденцию к снижению: у больных БП определяется относительный недостаток железа, хрома и селена. Не меняется содержание по сравнению с контрольной группой кобальта, сурьмы, ванадия, серебра. Нарушение водно-солевого барьера проявляется уменьшением натрия и увеличением уровня калия в ротовой жидкости при БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное пособие / Т.П. Вавилова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 208 с.
2. Гильмиярова Ф.Н. Аналитические подходы к изучению показателя метаболизма в ротовой жидкости / Ф.Н. Гильмиярова, В.М. Радомская, Е.А. Рыскина и др. // М.: Книга, 2006. — 312 с.
3. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаваронков, М.А. Риш и др. // М.: Медицина, 1991. — 496 с.
4. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков // М.: Оникс 21 век: Мир, 2004. — 272 с.
5. Ибрагимов М.Я. Взаимосвязь дисбаланса макро- и микроэлементов и здоровье населения (обзор литературы) / М.Я. Ибрагимов и др. // Казанский медицинский журнал. — 2011. — Т. 92, № 4. — С. 606-609.
6. Кудрин А.В. [и др.]. Иммунофармакология микроэлементов. — М.: Изд-во КМК, 2000. — 537 с.
7. Амонов И.И. Микроэлементоз и анемия у беременных в очаге йододефицита // Вопросы питания. — 2004. — Т. 73, № 1. — С. 41-44.
8. Велданова М.В. Дефицит йода у человека // Микроэлементы в медицине. — 2001. — № 1. — С. 6-10.
9. Савчик С.А. Йоддефицитные заболевания и их распространенность / С.А. Савчик, Г.Ф. Жукова, С.А. Хотимченко // Микроэлементы в медицине. — 2004. — № 2. — С. 1-6.
10. Zhang L. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunological outcomes in heterozygotes / L. Zhang, L. Radigan, U. Salzer. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — Vol. 120. — P. 1178-1185.
11. Rustambekova S.A. Age- and sex-related differences in Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S and Zn levels in heard hair of health humans / S.A. Rustambekova, V. Zaichick // Mengen- und Superenelemente. First Volume. — 22th Workshop. — Friedrich-Schiller-Universitat, Vena. — 2004. — P. 230-236.
12. Болезнь Паркинсона и расстройства движения / под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. — М.: Диалог, 2008. — 405 с.
13. Залялова З.А. «Золотой стандарт» терапии болезни Паркинсона / З.А. Залялова // Практическая медицина. — 2009. — № 6 (38). — С. 136-138.
14. Петрович Ю.А. Гематосаливарный барьер / Ю.А. Петрович, Р.П. Подорожная, С.М. Киченко // Российский стоматологический журнал. — 2004. — № 4. — С. 39-45.
15. Pfeiffer R.F. Non-motor Parkinsonism / R.F. Pfeiffer // Parkinsonism and Related Disorders. — 2007. — Vol. 13 — P. 211-220.
16. Cloud L.J. Gastrointestinal features of Parkinson's disease / L.J. Cloud, J.G. Greene // Curr Neurol Neurosci Rep. — 2011. Aug. — Vol. 11, № 4. — P. 379-84.
17. Залялова З.А. Настоящее и будущее оказания помощи больным с экстрапиримидными заболеваниями в г. Казани / З.А. Залялова, Э.И. Богданов, Л.В. Забустова, Г.Р. Латыпова // Неврологический вестник. — 2007. — Т. XXXIX, вып. 4. — С. 91-93.
18. Методика определения микроэлементов в диагностирующих биосубстратах атомной спектрометрией с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Методические рекомендации. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 23 с.
19. Yoko Kishi. The best way to measure the performance of an ICP-MS / Yoko Kishi, Katsu Kawabata // Semiconductor News. — 2001. — Vol. 2. Issue 1. — Perkin-Elmer Sciex. — P. 4-5.
20. Пожарицкая М.М. Роль слюны в физиологии и развитии патологического процесса в твердых и мягких тканях полости рта. Ксеростомия / М.М. Пожарицкая. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 48 с.
21. Black M.S. Determination of metal chalets by inductivity coupled plasma emission spectrometry and application to biological materials / M.S. Black, M.B. Thomas, R.F. Browner // Anal. Chem. — 1981. — Vol. 53, № 14. — P. 2224-2228.
22. Кудрин А.В. Микроэлементы в онкологии. Часть 1. Микроэлементы в опухолях // Микроэлементы в медицине. — 2001. — Т. 2, № 1. — С. 11-16.
23. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный // М.: Мир, 2004. — 216 с.