

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

### CONCENTRATIONS OF TRACE ELEMENTS IN PLASMA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

**И.Г. Бакулин\***, **В.Г. Новоженев**, **Е.В. Колобанова**  
**I.G. Bakulin\***, **V.G. Novozhenov**, **E.V. Kolobanova**

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва  
State Defense Ministry Institute of Postgraduate Training, Moscow, Russia

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** макроэлементы, микроэлементы, хронический гепатит С.

**KEY WORDS:** macro elements, trace elements, chronic hepatitis C.

**РЕЗЮМЕ:** В условиях Центра биотической медицины (Москва) с помощью современных методов ИСП-АЭС и ИСП-МС проведен многоэлементный анализ плазмы крови у 35 больных хроническим гепатитом С (средний возраст —  $39,3 \pm 2,0$  лет) и 20 практически здоровых лиц. Выявлены существенные различия в концентрациях биоэлементов у больных хроническим гепатитом С в плазме крови по сравнению с контрольной группой. Получены данные об особенностях элементного статуса у больных хроническим гепатитом С в зависимости от активности АлАТ, генотипа HCV, вирусемии, морфологических данных.

**ABSTRACT:** There were investigated 35 patients, aged  $39,3 \pm 2,0$  years with chronic hepatitis C. Multielement blood plasma analyses by ICP-MS/ICP-OES methods have been made in ANO Centre of Biotic Medicine (Moscow). Plasma samples from 20 practically healthy volunteers have been used as control. The results showed significant changes in trace element plasma level in patients with chronic hepatitis C. The results of investigation indicated peculiarities in trace element status in patients with chronic hepatitis C depending on GOT plasma level, HCV genotype, viremia, histological data.

#### ВВЕДЕНИЕ

Хронический гепатит С (ХГС) представляет серьезную проблему для здравоохранения вследствие доминирующего положения в структуре посттрансфузионных вирусных гепатитов. Главная опасность хронического гепатита С заключается в развитии у 10–20% больных в сроки от 5 до 20

лет с момента инфицирования цирроза печени (Ивашкин и др., 2003).

Исследования ряда авторов по изучению элементного статуса у больных с хроническими заболеваниями печени показали перспективность развития этого направления для повышения эффективности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у больных с указанной патологией (Скальный и др., 1990; Бакулин, 2004; Kosch, 1999). Однако диагностическая значимость определения макро- и микроэлементов (МЭ) в различных средах, вопросы коррекции нарушений элементного статуса у больных ХГС остаются недостаточно изученными.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу больных с ХГС составили 35 человек, среди них 22 мужчины и 13 женщин (средний возраст —  $39,3 \pm 2,0$  лет). Среди обследованных пациентов у 20 больных был выявлен 1 генотип HCV (средний возраст  $42,8 \pm 2,4$  года; длительность заболевания —  $3,5 \pm 0,4$  лет); у 15 человек — не 1 генотип HCV (средний возраст  $32,0 \pm 2,5$  года; длительность заболевания —  $3,5 \pm 0,6$  года). Контрольную группу составили практически здоровые лица из числа медицинских работников ( $n = 20$ ).

Диагноз устанавливали на основании результатов клинических и общепринятых лабораторно-инструментальных методов исследований. Серологические маркеры HCV-инфекции в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. У всех больных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследовали HCV РНК, генотип HCV, уровень вирусемии в крови.

Морфологическое исследование биоптатов печени проведено у 24 больных. Чрескожную пунк-

\* Адрес для переписки: Бакулин Игорь Геннадьевич; 105229, Москва, Госпитальная пл., 2/10, Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ; e-mail: ibakulin@mtu-net.ru

ционную биопсию печени у больных осуществляли иглой Менгини. Биоптаты обрабатывали по общепринятым методикам. В гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону, определяли активность некрвоспалительных изменений с определением индекса гистологической активности по R.G. Knodell и степени фиброза по V.J. Desmet.

Содержание основных 13 макро- и микроэлементов (As, Ca, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, P, Pb, Se, Sn, Zn) оценивали по их концентрации в плазме крови с помощью масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS; ELAN 9000, PerkinElmer, США) и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-OES; Optima 2000 DV, PerkinElmer, США). Исследование проводилось в испытательной лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (дир. — д.м.н. М.Г. Скальная), аккредитованной при Федеральном центре Госсанэпиднадзора при Министерстве здравоохранения РФ.

Статистическую обработку результатов проводили по анализу средних значений количественного содержания элементов в изучаемых группах больных. Степень варибельности определялась с помощью показателей среднего квадратического отклонения и средней ошибки среднего арифметического. Достоверность различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Информацию

обрабатывали с использованием методов вариационной статистики (пакет прикладных программ Microsoft Excel для Windows 97, SPSS 9.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при изучении содержания МЭ в плазме крови, представлены в таблице 1. Следует отметить, что данные по концентрации МЭ в контрольной группе в основном сопоставимы с нормальными величинами, представленными в доступной литературе (Человек, 1977; Iyengar, Woittiez, 1988). Однако нами выявлены повышенные значения концентрации Fe, Mn, As, Pb в контрольной группе.

Полученные результаты свидетельствуют о значительных изменениях элементного статуса, которые имели место у больных ХГС. Так, у больных ХГС была отмечена достоверно сниженная концентрация в плазме крови таких элементов, как Ca, Mg, P, а также достоверное увеличение в плазме крови Co. Обращает внимание достоверно повышенная концентрация в плазме крови As, и отчетливая тенденция к повышению Pb, Sn, что свидетельствует о высокой вероятности хронической интоксикации токсичными элементами и снижении дезинтоксикационной функции печени у больных ХГС, что, безусловно, может утяжелять течение основного заболевания и приводить к снижению эффективности проводимой терапии.

Таблица 1. Концентрация основных макро- и микроэлементов (мг/л) в плазме крови у больных ХГС ( $M \pm m$ )

Элементы	Контрольная группа (n = 20)	Хронический гепатит С (n = 35)	Литературные данные <sup>#</sup>
Макроэлементы			
Ca	134 ± 6	114,0 ± 1,6* (p < 0,001)	90—108
Mg	22,0 ± 0,9	20,3 ± 0,3* (p < 0,05)	11—29
P	140 ± 6	97 ± 4* (p < 0,001)	112—130
Микроэлементы			
Fe	2,17 ± 0,36	2,05 ± 0,28	0,75—1,50
Zn	1,0 ± 0,06	1,13 ± 0,17	0,7—1,2
Cu	0,96 ± 0,04	0,90 ± 0,03	0,8—1,75
Mn	0,0030 ± 0,0007	0,0028 ± 0,0003	0,00054—0,0018
Se	0,19 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,0046—0,143
Co	0,0004 ± 0,0001	0,0006 ± 0,00005* (p < 0,01)	0,0002—0,0004
Токсичные элементы			
Cd	0,0002 ± 0,00007	0,00013 ± 0,00001	0,0001
Pb	0,002 ± 0,001	0,0028 ± 0,0004	< 0,001
Sn	0,0010 ± 0,0002	0,0027 ± 0,001	0,001
As	0,04 ± 0,006	0,09 ± 0,01* (p < 0,001)	0,0017—0,015

Примечание: \* различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе.  
# Человек, 1977; Iyengar, Woittiez, 1988.

Для выявления зависимости элементного статуса от активности патологического процесса нами проведена оценка концентрации макро- и микроэлементов в группах больных с разным уровнем АлАТ сыворотки крови (таблица 2): 1-я группа (n = 12) — больные с нормальным уровнем АлАТ, 2-я группа (n = 17) — больные с активностью АлАТ до 3 норм, 3-я группа (n = 4) — с активностью АлАТ более 3 норм. Обращает внимание, что с увеличением биохимической активности отмечалось снижение концентрации в плазме крови макроэлементов (Ca, Mg, P), некоторых микроэлементов (Fe, Se, Zn), что указывает на ухудшение

концентрации Fe и отчетливая тенденция к снижению концентрации Zn, Se, что указывает на выраженное снижение антиоксидантной защиты организма (селен, цинк — микроэлементы, влияющие на активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы). Кроме того, у больных с не 1 генотипом выявлялось отчетливое снижение средних концентраций Ca, Mg (p < 0,05), P по сравнению с 1 генотипом, что указывает на более выраженные нарушения кальций-магний-фосфорного обмена у пациентов с не 1 генотипом. Представленные данные, на наш взгляд, следует учитывать при лечении больных, в том числе при проведении про-

Таблица 2. Концентрация макро- и микроэлементов (мг/л) в плазме крови у больных ХГС в зависимости от уровня АлАТ (M ± m)

Элементы	Контрольная группа (n = 20)	Уровень АлАТ в сыворотке крови		
		АлАТ-N (n = 12)	1N < АлАТ < 3N (n = 17)	АлАТ ≥ 3N (n = 4)
Макроэлементы				
Ca	134 ± 6	117 ± 2*	114 ± 2*	105 ± 5*/**
Mg	22,0 ± 0,9	20,4 ± 0,4	20,5 ± 0,5	18,8 ± 1,1
P	140 ± 6	97 ± 5*	103 ± 6*	75 ± 12*
Микроэлементы				
Fe	2,17 ± 0,36	2,01 ± 0,35	2,15 ± 0,49	1,48 ± 0,17
Zn	1,0 ± 0,06	1,58 ± 0,47	0,92 ± 0,04	0,78 ± 0,07
Cu	0,96 ± 0,04	0,894 ± 0,034	0,975 ± 0,05	0,851 ± 0,076
Mn	0,0030 ± 0,0007	0,003 ± 0,0008	0,003 ± 0,0003	0,003 ± 0,0006
Se	0,19 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,19 ± 0,03	0,14 ± 0,02
Co	0,0004 ± 0,0001	0,0007 ± 0,00012	0,0006 ± 0,00004*	0,0005 ± 0,00004
Токсичные элементы				
As	0,04 ± 0,01	0,091 ± 0,008*	0,084 ± 0,016*	0,09 ± 0,002*
Pb	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001
Sn	0,0010 ± 0,0002	0,002 ± 0,0007	0,004 ± 0,0019	0,001 ± 0,0006

Примечание: \* различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе (p < 0,05); \*\* различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в группе с нормальным или повышенным АлАТ более 3N (p < 0,05).

обеспеченности указанными элементами при нарастании цитолитического синдрома. Следует указать, что повышения концентрации в плазме крови токсических элементов в группах с различной биохимической активностью отмечено не было.

Учитывая имеющиеся трудности при лечении больных ХГС с 1 генотипом, нами проведена оценка концентрации МЭ в плазме крови в зависимости от генотипа HCV (таблица 3).

Полученные данные свидетельствуют об имеющихся различиях в содержании элементов в зависимости от генотипа HCV. Так, у больных ХГС с не 1 генотипом в отличие от 1 генотипа была обнаружена отчетливая тенденция к повышению

тивовирусной терапии в целях повышения ее эффективности.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что эффективность противовирусной терапии ХГС зависит от степени вирусной нагрузки, указывая, что выраженная виремия является неблагоприятным фактором для успеха терапии. В этой связи нами проведена оценка элементного статуса в зависимости от выраженности виремии (таблица 4).

Полученные результаты свидетельствуют, что отчетливых различий между группами в зависимости от выраженности виремии получено не было. Однако следует указать на достоверно повышенное содержание по сравнению с контролем Sn, As

Таблица 3. Концентрация макро- и микроэлементов (мг/л) в плазме крови у больных ХГС в зависимости от генотипа HCV ( $M \pm m$ )

Элементы	Контрольная группа (n = 20)	1 генотип (n = 20)	не 1 генотип (n = 15)
Макроэлементы			
Ca	134 ± 6	116 ± 2* (p < 0,05)	112 ± 3* (p < 0,05)
Mg	22,0 ± 0,9	20,8 ± 0,3	19,6 ± 0,6* (p < 0,05)
P	140 ± 6	100 ± 5* (p < 0,01)	90 ± 7* (p < 0,05)
Микроэлементы			
Fe	2,17 ± 0,36	1,65 ± 0,16	2,54 ± 0,61
Zn	1,0 ± 0,06	1,29 ± 0,29	0,90 ± 0,06
Cu	0,96 ± 0,04	0,91 ± 0,03	0,936 ± 0,06
Mn	0,003 ± 0,0007	0,0029 ± 0,0005	0,0028 ± 0,0002
Se	0,19 ± 0,01	0,19 ± 0,03	0,15 ± 0,01
Co	0,0004 ± 0,0001	0,0006 ± 0,00003* (p < 0,05)	0,0007 ± 0,00001* (p < 0,05)
Токсичные элементы			
Cd	0,0002 ± 0,00007	0,00011 ± 0,00001	0,00017 ± 0,00003
Pb	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,0006	0,002 ± 0,0005
Sn	0,001 ± 0,0002	0,0015 ± 0,0004	0,0021 ± 0,0007
As	0,04 ± 0,01	0,09 ± 0,01* (p < 0,01)	0,08 ± 0,01* (p < 0,05)

Примечание: \* различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе;  
\*\* различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями с 1 генотипом (p < 0,05).

Таблица 4. Концентрация макро- и микроэлементов (мг/л) в плазме крови у больных ХГС в зависимости от вирусной нагрузки HCV ( $M \pm m$ )

Элементы	Контрольная группа (n = 20)	Концентрация вируса, вирусные частицы в мл		
		менее $5 \times 10^5$ /мл (n = 10)	$5 \times 10^5 - 10^6$ /мл (n = 12)	более $10^6$ /мл (n = 11)
Макроэлементы				
Ca	134 ± 6	113 ± 3*	114 ± 4*	115 ± 2*
Mg	22,0 ± 0,9	20,6 ± 0,7	19,9 ± 0,6	20,2 ± 0,5
P	140 ± 6	98 ± 6*	93 ± 7*	99 ± 7*
Микроэлементы				
Fe	2,17 ± 0,36	2,10 ± 0,82	1,74 ± 0,21	2,13 ± 0,33
Zn	1,0 ± 0,06	1,4 ± 0,48	0,82 ± 0,04	1,16 ± 0,24
Cu	0,96 ± 0,04	0,91 ± 0,05	0,91 ± 0,04	0,96 ± 0,06
Mn	0,0030 ± 0,0007	0,003 ± 0,0002	0,003 ± 0,0005	0,003 ± 0,0007
Se	0,19 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,21 ± 0,06	0,17 ± 0,01
Co	0,0004 ± 0,0001	0,0007 ± 0,00015	0,0006 ± 0,00003	0,0007 ± 0,00005
Токсичные элементы				
Cd	0,0002 ± 0,00007	0,0001 ± 0,000003	0,0001 ± 0,00002	0,0009 ± 0,0001
Pb	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,002 ± 0,0006
Sn	0,0010 ± 0,0002	0,006 ± 0,0031*	0,001 ± 0,0002	0,002 ± 0,0006
As	0,038 ± 0,006	0,09 ± 0,01*	0,083 ± 0,007	0,087 ± 0,019*

Примечание: \* различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе (p < 0,05).

у больных с минимальной вирусной нагрузкой, а также тенденцию к избыточному содержанию Cd у больных с высокой степенью вирусной нагрузки (более  $10^6$  /мл). Кроме того, обращает внимание повышенная концентрация Zn у больных с минимальной вирусемией как по сравнению с контролем, так и с другими группами пациентов, что может быть обусловлено сохраненной возможностью активации компенсаторных механизмов по увеличению уровня Zn в плазме крови у больных данной категории.

Нами проведено морфологическое исследование биоптатов печени, при котором картина гепатита с минимальной и слабовыраженной активностью воспалительного процесса (индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell — 1—8 баллов) выявлена у 12 человек (50%), с умеренной активностью (ИГА — 9—12 баллов) — у 10 человек (41,7%), с выраженной активностью (ИГА — свыше 12 баллов) — у 2 человек (8,3%). По степени фиброза печени обследованные больные разделились следующим образом: слабый и умеренный фиброз (1—2 балла) обнаружен у 17 человек (70,8%), тяжелый (3—4 балла) — у 7 человек (29,2%).

В таблицах 5 и 6 представлены данные о концентрации химических элементов в плазме крови в зависимости от ИГА и индекса фиброза. Полученные результаты свидетельствуют об отчетливых различиях между концентрациями некоторых МЭ у больных с различной гистологической активнос-

тью. Так, обращает внимание тенденция к понижению концентрации Ca, P, Se, Zn у больных с минимальной активностью (ИГА до 8 баллов) по сравнению с группой, где ИГА = 9—12 баллов, что указывает на более значительные нарушения кальций-фосфорного обмена и более выраженное снижение антиоксидантной защиты в группе пациентов с минимальной активностью воспалительного процесса. Кроме того, представленные данные указывают на достоверное повышение концентрации некоторых токсичных элементов (As, Sn), а также Co в плазме крови у больных с минимальной активностью, что косвенно может указывать на меньшую активность дезинтоксикационных процессов в печени у данной категории пациентов. В связи с небольшим числом пациентов ( $n = 2$ ) с высокой гистологической активностью статистическая обработка данных в указанной группе не проводилась.

При оценке изменений элементного статуса в зависимости от фибротических изменений (таблица 6) в первую очередь обращает внимание, что для пациентов с выраженным фиброзом характерна тенденция к повышению концентрации Pb, Sn и Cu по сравнению с пациентами, у которых индекс фиброза составил 1—2 балла, что указывает, по-видимому, на снижение дезинтоксикационной способности печени у больных при нарастании фибротических процессов.

В качестве заключения необходимо указать, что изучение элементного статуса у больных с ХГС

Таблица 5. Концентрация макро- и микроэлементов (мг/л) в плазме крови у больных ХГС в зависимости от индекса гистологической активности ( $M \pm m$ )

Элементы	Контрольная группа ( $n = 20$ )	Индекс гистологической активности — ИГА (баллы)	
		ИГА — 1—8 баллов ( $n = 12$ )	ИГА — 9—12 баллов ( $n = 10$ )
Макроэлементы			
Ca	$134 \pm 6$	$112 \pm 3^*$	$116 \pm 2^*$
Mg	$22,0 \pm 0,9$	$20,37 \pm 0,58$	$20,42 \pm 0,42$
P	$140 \pm 6$	$90 \pm 6^*$	$100 \pm 6^*$
Микроэлементы			
Fe	$2,17 \pm 0,36$	$1,53 \pm 0,17$	$1,71 \pm 0,25$
Zn	$1,0 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,35$	$1,23 \pm 0,38$
Cu	$0,96 \pm 0,04$	$0,896 \pm 0,036$	$0,898 \pm 0,031$
Mn	$0,0030 \pm 0,0007$	$0,003 \pm 0,0007$	$0,003 \pm 0,0005$
Se	$0,19 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,06$
Co	$0,0004 \pm 0,0001$	$0,0006 \pm 0,00004^*$	$0,0005 \pm 0,00002$
Токсичные элементы			
Cd	$0,0002 \pm 0,00007$	$0,0001 \pm 0,00005$	$0,0001 \pm 0,00003$
Pb	$0,002 \pm 0,001$	$0,003 \pm 0,001$	$0,003 \pm 0,001$
Sn	$0,0010 \pm 0,0002$	$0,0023 \pm 0,0008^*$	$0,0009 \pm 0,0001$
As	$0,038 \pm 0,006$	$0,105 \pm 0,016^*$	$0,086 \pm 0,007^*$

Примечание: \* различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6. Концентрация макро- и микроэлементов (мг/л) в плазме крови у больных ХГС в зависимости от степени фиброза ( $M \pm m$ )

Элементы	Контрольная группа (n = 20)	Индекс фиброза — 1—2 балла (n = 17)	Индекс фиброза — 3—4 балла (n = 7)
Макроэлементы			
Ca	134 ± 6	113 ± 2*	115 ± 3
Mg	22,0 ± 0,9	20,7 ± 0,6	20,6 ± 0,5
P	140 ± 6	92 ± 5*	101 ± 7*
Микроэлементы			
Fe	2,17 ± 0,36	1,67 ± 0,17	1,44 ± 0,18
Zn	1,0 ± 0,06	1,13 ± 0,27	1,33 ± 0,49
Cu	0,96 ± 0,04	0,86 ± 0,04	0,97 ± 0,05
Mn	0,0030 ± 0,0007	0,002 ± 0,0002	0,003 ± 0,0007
Se	0,19 ± 0,01	0,19 ± 0,03	0,16 ± 0,02
Co	0,0004 ± 0,0001	0,0006 ± 0,00004*	0,0006 ± 0,00002
Токсичные элементы			
Cd	0,0002 ± 0,00007	0,0002 ± 0,00002	0,0001 ± 0,00003
Pb	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,0006	0,004 ± 0,0009
Sn	0,0010 ± 0,0002	0,002 ± 0,0006	0,006 ± 0,0046
As	0,038 ± 0,006	0,10 ± 0,02*	0,08 ± 0,01*

Примечание: \* различие достоверно при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

позволяет косвенно оценить состоятельность дезинтоксикационной функции печени, состояние антиоксидантной системы и нарушенные процессы метаболизма изучаемых химических элементов. Полученные результаты свидетельствуют о значительных изменениях элементного статуса, которые имели место у обследованной группы пациентов. Так, у больных ХГС выявлена достоверно сниженная концентрация в плазме крови таких элементов, как Ca, Mg, P ( $p < 0,05$ ), при этом более выраженные нарушения кальций-магний-фосфорного обмена отмечались у больных с не 1 генотипом. Кроме того, у пациентов ХГС с не 1 генотипом можно отметить снижение антиоксидантной защиты организма (пониженные концентрации Zn, Se), а также наличие синдрома перегрузки железом (повышение концентрации Fe), что, по-видимому, требует обязательной коррекции.

Следует особо отметить отчетливое повышение концентрации в плазме крови у больных ХГС некоторых токсичных элементов (Pb, Sn, As), Co, что может свидетельствовать о несостоятельности процессов их элиминации, в том числе за счет нарушения дезинтоксикационной функции печени. Указанные изменения были наиболее характерны для пациентов с выраженным фиброзом, а также при минимальной вирусемии и минимальной гистологической активности воспалительного процесса. Полученные данные могут указывать на возможность токсического действия на организм токсичных МЭ в указанных группах пациентов, что

требует, на наш взгляд, наличия в схемах лечебно-профилактических мероприятий элементов, являющихся их функциональными антагонистами.

### Литература

Бакулин И.Г. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции недостаточности питания у ранних и больных с различными заболеваниями внутренних органов // Дисс. докт. мед. наук. М., 2004. 37 с.

Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения // Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина М.: Литтерра, 2003. 1046 с.

Скальный А.В., Славин Ф.И., Семенов А.С. Хроническая алкогольная интоксикация и микроэлементный состав волос // Суд. мед. экспертиза. 1990. № 1. С. 42—43.

Человек. Медико-биологические данные. Публ. 23. МКРЗ. М.: Медицина, 1977.

Iyengar V., Woittiez J. Trace elements in human Clinical Specimens: Evaluation of Literature Data to identify Reference Values // Clin. Chem. 1988, 34:474—481.

Kosch M.A., Nguyen S.Q., Tokmak F. et al. Zinc and magnesium deficiency in cirrhosis of the liver due to chronic alcoholism // Proceedings of the «2nd. International Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives». Athens, Greece 7—9.10.1999. P. 779—787.