

УДК 616-007-053.1

Гончаренко Г.А., Колесникова О.И.,
Лобанов Ю.Ф., Миллер В.Э., Прокудина М.П.

ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОБРАЗЦАХ ВОЛОС У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 636038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40*

В связи с тем, что детские волосы являются уникальным индикатором загрязнения окружающей среды, нами была проведена работа по выявлению дисбаланса микроэлементов в волосах детей, страдающих врожденными пороками сердца.

Цель исследования. Целью данного исследования явилась оценка концентрации микроэлементов в образцах волос у детей города Барнаула с врожденными пороками сердца.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе КГБУЗ «Детская городская поликлиника №9 г. Барнаул», КГБУЗ «Городская поликлиника № 14 г. Барнаул», Центральной научной лаборатории Сибирского государственного медицинского университета. В наше исследование было включено 62 ребенка. В качестве метода исследования нами была использована процедура масс-спектрометрии с индуцирующей аргоновой плазмой. Путем многофакторного анализа изучалась совокупность определенных химических элементов в составе детского волоса. Затем полученные данные статистически обрабатывались при помощи определенных компьютерных программ.

Результаты. В результате исследования был выявлен ряд микроэлементов, являющихся наиболее важными в диагностическом отношении при врожденных пороках сердца у детей.

Заключение. Таким образом, в нашем исследовании у детей с врожденными пороками сердца в образцах волос обнаружена следующая совокупность химических элементов, характеризующая связь именно с данной патологией: кобальт, хром, титан, ванадий, вольфрам, бериллий и медь. Изучение уровня микроэлементов в образцах волос у детей с врожденными пороками сердца играет важную роль в диагностике и предупреждении развития врожденных патологий сердца.

Ключевые слова: дети, химические элементы, волосы, врожденный порок сердца, анализ, корреляционные взаимосвязи, отклонение, гомеостаз.

Goncharenko G.A., Kolesnikova O.I., Lobanov Y.F., Miller V.E., Prokudina M.P.

EVALUATION OF THE CONCENTRATION OF TRACE ELEMENTS IN HAIR SAMPLES IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASES

Altai State Medical University, 636038, Barnaul, 40 Lenin av.

Due to the fact that children's hair is a unique indicator of environmental pollution, we have carried out work to identify an imbalance of trace elements in the hair of children suffering from congenital heart diseases.

The aim of the research. The purpose of this study was to assess the concentration of trace elements in hair samples in children with congenital heart diseases in the city of Barnaul.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of KGBUZ «Children's City Polyclinic № 9 Barnaul», KGBUZ «City Polyclinic № 14 Barnaul», the Central Scientific Laboratory of the Siberian State Medical University. Our study included 62 children. As a research method, we used the mass spectrometry procedure with inducing argon plasma. By multivariate analysis, we studied the totality of certain chemical elements in the composition of children's hair. Then, the data obtained were statistically processed using certain computer programs. **Results.** As a result of the study, a number of microelements were identified, which are the most important in terms of diagnosis for congenital heart defects in children.

Conclusion. Thus, in our study in children with congenital heart defects, the following set of chemical elements was found in hair samples, which characterizes the connection with this pathology: cobalt, chromium, titanium, vanadium, tungsten, beryllium and copper. The study of the level of trace elements in hair samples in children with congenital heart defects plays an important role in the diagnosis and prevention of the development of congenital heart pathologies.

Keywords: children, chemical elements, hair, congenital heart disease, analysis, correlations, deviation, homeostasis.

Стабильность химического состава микроэлементов является одним из важных и обязательных условий нормального функционирования организма. Отклонения в содержании химических элементов способны привести к различным нарушениям состояния здоровья [12].

Все патологические процессы, вызванные дефицитом, избытком или дисбалансом макро- и микроэлементов названы микроэлементами [10]. Микроэлементный гомеостаз нарушается при избыточном поступлении токсических микроэлементов в организм и возникшего в результате этого микроэлементного дисбаланса, образующегося впоследствии сложных антагонистических и синергических взаимоотношений между элементами [15]. Оценка элементного статуса человека является основным в определении влияния на его здоровье нарушения тканевого перераспределения микроэлементов [6]. Формирование нарушений здоровья детей связано с состоянием, возникающим у матери во время беременности и обусловлено влиянием материнского организма на плод. Токсические микроэлементы способны проникать через плацентарный барьер [2].

Исследование волос представляют интерес для определения микроэлементного обмена организма в целом. Дисбаланс микроэлементов может быть вызван введением токсикантов любой природы, в том числе алкоголя [7]. Наиболее чувствительны к загрязнению токсическими микроэлементами детские волосы, поэтому их гомеопатический состав является эталоном для оценки загрязнения организма различными тяжелыми металлами [8]. Изменения в элементарном составе и связанные с ними изменения функций живых организмов являются следствием дисрегуляторной патологии различных органов и систем по Г.Н. Крыжановскому [12].

При срыве механизмов метаболической компенсации, т.е. возникновении дисрегуляции, экзогенный дисэлементоз превращается в дисрегуляторный, что знаменует собой начало перехода из состояния предболезни в болезнь как стойкую, зачастую необратимую дисрегуляцию на системном уровне (болезнь дисрегуляции по Г.Н. Крыжановскому). Изменения происходят сначала на молекулярном и клеточном, после на тканевом, органном и организменном уровне.

Таким образом, дисбаланс биоэлементов можно рассматривать как пусковой механизм дисрегуляторной патологии [12]. Токсическим фактором риска может быть повсеместное употребление пива [7].

Цель исследования. Оценить концентрацию микроэлементов в образцах волос у детей с врожденными пороками сердца.

Задачи:

1. Определить вариабельность изменений абсолютных концентраций микроэлементов в волосах у детей с врожденными пороками сердца и здоровых детей для выявления дисбаланса, недостатка или избытка микроэлементов.
2. Провести дискриминантный анализ взаимосвязей показателей элементного состояния у детей с наличием или отсутствием врожденного порока сердца.

Материалы исследования. Дети составляют группу риска, их микроэлементный состав является индикатором микроэлементных загрязнений, особенно микроэлементный состав волос, так как волосы - это накопитель микроэлементов, причем концентрация микроэлементов в волосах является объективным показателем микроэлементной ситуации в целом организме, каждой патологии у детей свойственны определенные отклонения в элементарном состоянии. При этом дисбаланс элементарного гомеостаза не просто сопровождает, а провоцирует развитие различных заболеваний в зависимости от отягощенности, генетической информации, преморбидного фона [2].

Исследование проводилось на базе Алтайского государственного медицинского университета, КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 9 г. Барнаул», КГБУЗ «Городская поликлиника № 14 г. Барнаул», Центральной научной лаборатории Сибирского государственного медицинского университета.

В исследовании принимало участие 62 ребенка.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Дети с врожденными аномалиями сердечно-сосудистой системы до 5 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Дети, имеющие врожденные пороки развития других органов и систем организма (костно-мышечная, нервная, мочевыделительная);
- Дети с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (миокардит, кардиомиопатии и др.).

Для проведения исследования было получено разрешение локального Этического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Были обследованы дети с врожденными пороками сердца – ВПС (n=31) и здоровые дети (n=31) на микроэлементный состав волос. Дети из опытной группы (сплошная выборка) состояли на диспансерном наблюдении у кардиолога, диагноз врожденного порока сердца был установлен после полного кардиологического обследования, подтвержден кардиохирургом. В контрольную группу вошли практически здоровые дети из детского сада № 223 города Барнаула, сплошная выборка. Дети обеих групп были европеоидной расы со светлорусыми волосами, поровну девочек и мальчиков в обеих группах (15 девочек и 16 мальчиков в каждой группе). Возраст детей на момент исследования составлял от 0 до 5 лет.

Родители детей были в возрасте до 30 лет, полные семьи, не работающие на вредном производстве, не проживающие в зонах Семипалатинского полигона и катастрофы Чернобыльской атомной электростанции, отцы не служили в ракетных войсках.

Оценка элементного гомеостаза (определение макро- и микроэлементов в волосах опытной и контрольной группы) – определение концентрации тяжелых металлов проводилось в Центральной лаборатории Сибирского государственного медицинского университета г. Томск. Был изучен уровень следующих макро и микроэлементов: Mn, Mo, Ni, Pb, Zn, Cd, Co, Cr, Fe, Mg, Sr, Ti, V, W, Sn, Ag, Al, Ba, Be, Bi, Cu.

Образцы волос получали путем состригания с 4–5 мест на затылочной части головы, ближе к шее у корня волос длиной 3–5 см толщиной с тонкий карандаш. Исследуемый материал собирался в индивидуальный специальный стерильный пакет (крафт пакет для транспортировки и хранения медицинского стерильного материала) с указанием на нем ФИО пациента, цвета его волос, национальности, адреса, диагноза заболевания (согласно методическим рекомендациям ФЦГСЭН МЗ РФ, 2003 г.) по методике, описанной в работах [1, 3]. Исследуемый материал отправлялся в заклеенном стерильном пакете в лабораторию. Образцы волос подвергались пробоподготовке, согласно требованиям МАГАТЭ, вышеназванным методическим рекомендациям, утвержденным ФЦГСЭН МЗ РФ, 2003.

Аналитические исследования образцов волос проводили методом масс-спектрометрии с индуцированной аргоновой плазмой (ИПС–МС), согласно методикам рекомендаций «Современные методы анализа и оборудования в санитарно–гигиенических исследованиях» [13].

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования. Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до +2. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее арифметическое и SD – (Standard Deviation) является показателем для оценки степени рассеивания случайной величины относительно её математического ожидания.

Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях распределений, не соответствующих нормальному закону, использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P < 0,05$. Использовали метод классического дискриминантного анализа с использованием компьютерной программы Statistica 6.1 Rus. Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.1 и Excel 2007.

Результаты и обсуждение. Средний возраст детей в контрольной группе составил 3,2 ±0,3 года, средний возраст детей опытной группы - 3,5±0,4 года.

Для оценки взаимосвязи концентрации микроэлементов в образцах волос детей с наличием ВПС, был проведен анализ средних показателей концентрации основных микроэлементов в двух группах сравнения (табл. 1)

Таблица 1

Анализ средних показателей концентрации микроэлементов
в образцах волос в группах сравнения

Микроэлементы	Группа с ВПС (n = 31) M±SD	Группа без ВПС (n = 31) M±SD	P
Марганец (Mn), мг/кг	1,09±0,12	1,12±0,15	0,884
Молибден (Mo), мг/кг	0,57±0,08	0,51±0,12	0,713
Никель (Ni), мг/кг	0,16±0,02	0,12±0,02	0,146
Свинец (Pb),мг/кг	2,14±0,27	1,94±0,30	0,634
Цинк (Zn), мг/кг	76,0±6,1	76,6±7,7	0,950
Кадмий (Cd), мг/кг	0,09±0,01	0,09±0,01	0,806
Кобальт (Co),мг/кг	0,137±0,014	0,073±0,004	0,001
Хром (Cr), мг/кг	0,20±0,02	0,11±0,01	0,001
Железо (Fe), мг/кг	11,6±1,3	11,4±1,3	0,900
Магний (Mg), мг/кг	20,4±2,4	17,4±2,5	0,398
Стронций (Sr), мг/кг	2,29±1,91	0,26±0,07	0,298
Титан (Ti), мг/кг	4,37±0,72	1,90±0,46	0,006
Ванадий (V),мг/кг	0,776±0,652	0,028±0,003	0,001
Вольфрам (W), мг/кг	1,77±0,10	3,57±0,23	0,001
Олово (Sn), мг/кг	0,35±0,05	0,67±0,25	0,236
Серебро (Ag), мг/кг	0,78±0,22	0,64±0,14	0,595
Алюминий (Al), мг/кг	13,4±1,5	11,5±0,9	0,264
Барий (Ba), мг/кг	0,35±0,03	0,41±0,08	0,463
Бериллий (Be), мг/кг	0,00070±0,00010	0,00051±0,00004	0,039
Висмут (Bi), мг/кг	0,28474±0,09253	0,13877±0,02589	0,138
Медь (Cu), мг/кг	12,4±2,5	7,98±0,87	0,026

Примечание: P- значимость статистических различий между группами сравнения; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия (U-критерий Манна-Уитни).

Было выявлено, что в образцах волос у детей с ВПС статистически значимо выше содержание кобальта (p<0,001), хрома (p<0,001), титана (p=0,006), ванадия (p=0,001) и меди (p=0,026).

Кроме того, у детей с ВПС в образцах волос были ниже концентрации вольфрама (p<0,001) и бериллия (p=0,039), чем в контрольной группе.

В одном из исследований показано, что повышение уровня меди и кобальта в образцах волос характерно для пациентов с хроническим алкоголизмом [12].

Далее нами с целью определения наиболее значимой совокупности микроэлементов, связанных с наличием ВПС у детей, был проведен пошаговый дискриминантный анализ.

При проведении дискриминации с целью анализа взаимосвязи количественных показателей с наличием ВПС было использовано 7 шагов, в результате которых включены 7 предикторов в дискриминантную функцию. Пошаговое включение предикторов приведено в таблице 2.

Совокупность микроэлементов, вошедших в дискриминантную функцию, составили: кобальт (Co), хром (Cr), титан (Ti), ванадий (V), вольфрам (W), бериллий (Be) и медь (Cu).

Таблица 2

Микроэлементы, включенные в дискриминантную функцию

n=62	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-исключ. (3,26)	P	Толер.	1-толер. (R ²)
Кобальт (Co)	0,4433	0,8566	9,042	0,004	0,8053	0,1947
Хром (Cr)	0,4101	0,9260	4,318	0,042	0,8313	0,1687
Титан (Ti)	0,3818	0,9947	0,289	0,593	0,7878	0,2122
Ванадий (V)	0,3808	0,9972	0,153	0,697	0,8398	0,1602
Вольфрам (W)	0,5927	0,6407	30,288	0,001	0,9762	0,0238
Бериллий (Be)	0,3856	0,9849	0,827	0,367	0,8610	0,1390
Медь (Cu)	0,3798	0,9999	0,004	0,950	0,8727	0,1273

По модулю коэффициента лямбда Уилкса можно проследить силу связи конкретного фактора (микроэлемента) с наличием ВПС в математической модели. Чем выше это значение, тем выше сила связи, полученная в процедуре дискриминации.

Таким образом, максимальный вклад в дискриминацию внесли следующие микроэлементы: кобальт (Co), хром (Cr) и вольфрам (W).

Для оценки вклада отдельного предиктора (микроэлемента) в дискриминантную функцию и его взаимосвязи с наличием ВПС в таблице 3 приведены стандартизованные канонические коэффициенты дискриминантной функции.

Таблица 3

Стандартизованные канонические коэффициенты дискриминантной функции

Предиктор	Стандартизованные коэффициенты дискриминантной функции
Кобальт (Co)	43,58
Хром (Cr)	31,66
Титан (Ti)	0,097
Ванадий (V)	-0,340
Вольфрам (W)	1,497
Бериллий (Be)	2538,6
Медь (Cu)	0,0033
Конст.	-9,075

Таким образом, наиболее значимый вклад в дискриминацию пациентов на две группы: с наличием ВПС и отсутствием ВПС внесли показатели кобальта, хрома и вольфрама, менее сильный вклад в дискриминацию внесли показатели титан, меди, бериллия и ванадия.

В таблице 2 показаны доли верных случаев классификации пациентов обучающей вы-

борки, характеризующих точность классификации дискриминационной математической модели. При анализе таблицы выявлено, что общий процент правильной переклассификации составил 88,7%, что является высоким результатом. Так, было верно классифицировано 87,1% детей с ВПС и 90,3% детей без ВПС.

При использовании совокупности 7 микроэлементов, вошедших в дискриминационную функцию, правильно квалифицировано было 27 пациентов с ВПС из 31 случая реального наличия ВПС (таблица 4). Полученная методом дискриминационного анализа совокупность микроэлементов лучше квалифицировала пациентов с отсутствием ВПС. Так, правильно квалифицировано было 28 пациентов с отсутствием ВПС из 31.

Таблица 4.

Таблица переклассификации

Группа	Классификационная матрица		
	Процент верных классификаций	Группа с ВПС	Группа без ВПС
Группа с ВПС	87,1	27	4
Группа без ВПС	90,3	3	28
Всего	88,7	30	32

Таким образом, проведенный многофакторный анализ, основанный на методе дискриминации, позволил определить с высокой точностью наиболее значимую совокупность микроэлементов, связанных с ВПС у детей.

Согласно данным литературы, врожденные пороки развития – это отклонение от формы, химического состава и функции органа или организма, выходящие за пределы вариации их строения и возникающие внутриутробно в результате нарушений развития зародыша и плода, являющиеся результатом неправильного локального морфогенеза [10].

Дефицит или избыток микроэлементов могут оказывать эмбрио- или фетотоксическое действие, приводящее к тератогенному воздействию на потомство, формированию пороков развития [10,15].

Подобное исследование, по данным литературы, было проведено в 2007 году в г. Иваново [8], где исследовался микроэлементный состав детских волос при врожденной патологии почек, было также доказано наличие статистически достоверного различия в микроэлементном составе волос здоровых и больных детей. Данных литературы по исследованию детских волос при ВПС в литературных источниках крайне мало. Так, в двух исследованиях отмечено патологическое влияние алкоголя на баланс микроэлементов, приводящее к развитию различных форм врожденной патологии, в том числе и врожденных пороков сердца [2,10].

Заключение. В нашем исследовании у детей с ВПС в образцах волос определялись более высокие концентрации кобальта, хрома, титана, ванадия и меди, а также более низкие концентрации вольфрама и бериллия.

Кроме того, с помощью многофакторного анализа нами выявлена наиболее значимая совокупность микроэлементов, связанных с ВПС, которую составили кобальт, хром, титан, ванадий, вольфрам, бериллий и медь.

Таким образом, избыточное содержание ряда микроэлементов и дефицит других является фактором, связанным с ВПС. Изучение механизмов и предикторов полученного дисбаланса является важным направлением в профилактике врожденных аномалий у детей.

Список литературы:

1. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М. : КМК; 2001. 83 с.
2. Боев В.М., Быстрых В.В. Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха и здоровье населения. В кн: Цыцура А.А., Боев В.М., Куксанов В.Ф., Старокожева Е.А. Комплексная

оценка качества атмосферы промышленных городов Оренбургской области. Оренбург. 1999. 129-146.

3. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии: обучающие программы ЮНЕСКО. М. : ГЭОТАР-Медиа; 2006. 303 с.
4. Дементьева Д.М., Безроднова С.М. Проблема врожденных пороков развития у детей в регионе с неоднозначной экологической ситуацией. Гигиена и санитария. 2013. 1. 61-4.
5. Жиров И.В., Винникова М.А., Агибалова Т.В. Алкоголь и женское сердце: влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость сердечно-сосудистый континуум. Сердце. 2006. 7. 364-7.
6. Калетина Н.И., Калетин Г.И. Микроэлементозы – биологические регуляторы. Наука в России. 2007. 1. 12-9.
7. Калетина Н.И., Калетин Г.И., Скальный А.В. Металлолигандный гомеостаз: молекулярные основы проявления ятрогенных и техногенных микроэлементов. Судебно-медицинская экспертиза. 2007. 50 (2). 38-42.
8. Кузнецова Е.Г., Фадеева О.Ю., Шилиев Р.Р., Никитина Т.А., Баранова А.В. Показатели макро- и микроэлементного состояния у детей с хроническим пиелонефритом и дисметаболической нефропатией. Вестник Ивановской медицинской академии. 2013. 18 (2). 12-7.
9. Луковникова Л.В., Фролова А.Д., Чекунова М.П. Металлы в окружающей среде, проблемы мониторинга. Эфферентная терапия. 2004. 10 (1). 74-9
10. Методика определения микроэлементов в диагностирующих биосубстратах атомной спектрометрией с индуктивно связанной аргонной плазмой: Методические рекомендации. Утверждены ФЦГСЭН МЗ РФ 20.01.2003. М. :ФЦГСЭН МЗ РФ; 2003. 17 с.
11. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М. : Медицина; 1991. 496 с.
12. Нужный В.П., Рожанец В.В. Пиво в Российской федерации: новая реальность. Наркология. 2007. (3). 30-40.
13. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб. : Наука; 2008. 544 с.
14. Онищенко Г.Г., Шестопалова Н.В. Современные методы анализа и оборудование в санитарно-гигиенических исследованиях. М. : Интерсэн; 1999. 496 с.
15. Разводовский Ю.Е. Алкоголь и сердечно-сосудистая система: популяционный уровень взаимосвязи. Вопросы наркологии. 2006. 2. 59-67.
16. Сетко Н.П., Захарова Е.А. Кинетика металлов в системе мать-плод-новорожденный при техногенном воздействии. Гигиена и санитария. 2005. 6. 65-7.
17. Трошина Е.А., Секинаева А.В., Абдулхабирова Ф.М. Дефицит микроэлементов во время беременности. Акушерство и гинекология. 2009. 1. 7-11.
18. Фофанова И.Ю. Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья Гинекология. 2005. 7 (4). 244-9.
19. Elliott E.J., Payne J., Naan E., Bower C. Diagnosis of foetal alcohol syndrome and alcohol use in pregnancy: a survey of paediatricians knowledge, attitudes and practice. Journal of Paediatrics and Child Health. 2006. 42 (11). 698-703. DOI:1111/j.1440-1754.2006.00954.x
20. Luo S.Q., Plowman M.C., Hopfer S.M., Sunderman F.W. Jr. Embryotoxicity and teratogenicity of Cu²⁺ and Zn²⁺ for *Xenopus laevis*, assayed by the FETAX procedure. Annals Of Clinical And Laboratory Science. 1993. 23 (2). 111-20.
21. Klatsky A.L. Alcohol and cardiovascular diseases: A historical overview. NY Acad. Sci. 2002. 957. 7-15.

References:

1. Aghajanyan O.N., Rocky A.B. Chemical elements in the habitat and ecological portrait of a man. М.: КМК; 2001. 83 p. in Russian.
2. Boev V.M., Bystryh V.V. Anthropogenic air pollution and public health. In the book: Tsytsura A.A., Boev V.M., Kuksanov V.F., Starokozhev E.A. A comprehensive assessment of the quali-

- ty of the atmosphere of industrial cities of the Orenburg region. Orenburg 1999. 129-146. in Russian.
3. Kudrin A.B., Gromova O.A. Trace elements in neurology: UNESCO training programs. M.: GEOTAR-Media; 2006. 303 p. in Russian.
 4. Dementieva DM, Bezrodnova SM. The problem of congenital malformations in children in a region with an ambiguous environmental situation. Hygiene and sanitation. 2013. 1. 61-4. in Russian.
 5. Zhironov I.V., Vinnikova M.A., Agibalova T.V. Alcohol and a woman's heart: effects on cardiovascular morbidity. Cardiovascular continuum. Russian Heart Journal. 2006. 7 364-7. Russian Heart Journal.
 6. Kaletin N.I., Kaletin G.I. Microelementoses are biological regulators. Science in Russia. 2007. 1. 12-9. in Russian.
 7. Kaletina N.I., Kaletin G.I., Skal'nyj A.V. Metal ligand homeostasis: molecular basis for the manifestation of iatrogenic and technogenic trace elements. Forensic-medical examination. 2007. 50 (2). 38-42. in Russian.
 8. Kuznetsova E.G., Fadeeva O.Y., Shilyaev P.P., Nikitina T.A., Baranova A.B. Indicators of macro- and microelement state in children with chronic pyelonephritis and dysmetabolic nephropathy. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2013. 18 (2). 12-7. in Russian.
 9. Lukovnikova L.V., Frolova A.D., Chekunova M.P. Metals in the environment, monitoring problems. Efferent therapy. 2004. 10 (1). 74-9. in Russian.
 10. Methodology for the determination of trace elements in diagnosing biosubstrates by atomic spectrometry with inductively coupled argon plasma: Methodological recommendations. Approved by the Federal Service for the Supervision of Social Protection and Health of the Ministry of Health of the Russian Federation on January 20, 2003. M.: FTSGSEN Ministry of Health of the Russian Federation; 2003. 17 p. in Russian.
 11. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A. Human microelementoses: etiology, classification, organopathology. M.: Medicine; 1991. 496 p. in Russian.
 12. Nuzhnyj V.P., Rozhanec V.V. Beer in the Russian Federation: a new reality. Narcology. 2007. 3. 30-40. in Russian.
 13. Oberlis D., Harland B., Skalny A. The biological role of macro- and microelements in humans and animals. SPb. : Nauka. 2008. 554 p. in Russian.
 14. Onishchenko G.G., Shestopalova N.V. Modern methods of analysis and equipment in sanitary research. M.: Intersen; 496 p. in Russian.
 15. Razvodovsky U.E. Alcohol and the cardiovascular system: population level of relationship. Issues of addiction. 2006. 2. 59-67. in Russian.
 16. Setko N.P., Zakharova E.A. Kinetics of metals in the mother – fetus – newborn system under technogenic impact. Hygiene and sanitation. 2005. 6. 65-7. [in Russian].
 17. Troshina E.A., Sekinaeva A.B, Abdulkhabirova F.M. Trace deficiency during pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2009. 1. 7-11. in Russian.
 18. Fofanova U.J. The role of vitamins and trace elements in maintaining reproductive health. Gynecology. 2005. 7 (4). 244-9. in Russian.
 19. Elliott E.J., Payne J., Haan E., Bower C. Diagnosis of foetal alcohol syndrome and alcohol use in pregnancy: a survey of pediatricians knowledge, attitudes and practice. Journal of Paediatrics and Child Health. 2006. 42 (11). 698-703. DOI: 1111 / j.1440-1754.2006.00954.x
 20. Luo S.Q., Plowman M.C., Hopfer S.M., Sunderman F.W. Jr. Embryotoxicity and teratogenicity of Cu²⁺ and Zn²⁺ for *Xenopus laevis*, assayed by the FETAX procedure. Annals Of Clinical And Laboratory Science. 1993. 23 (2). 111-20.
 21. Klatsky A.L. Alcohol and cardiovascular diseases: A historical overview. NYAcad. Sci. 2002. 957. 7-15.