

Статья поступила в редакцию 15.10.2016 г.

Дубовая А.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака,
г. Донецк

ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В работе приведены результаты исследований, посвященных изучению влияния макро- и микроэлементов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Проведенные исследования зачастую носят экспериментальный характер, в то время как данные клинических исследований немногочисленны, особенно у детей. Перспективным представляется выяснение особенностей содержания макро- и микроэлементов у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их участия в этиологии, патогенезе и саногенезе кардиоваскулярной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макроэлементы; микроэлементы; сердечно-сосудистая система; дети.

Dubovaya A.V.

*M. Gorky Donetsk National Medical University,
V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk*

**EFFECT OF CHEMICAL ELEMENTS ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM
(REVIEW)**

In the work the results of research on the impact of macro- and micronutrients in the functional state of the cardiovascular system are generalized. The studies often are experimental in nature, while the data from clinical trials are scarce, especially in children. The most perspective is represented finding-out of influence of pathological concentration of trace elements on occurrence pathology of cardiovascular system.

KEY WORDS: chemical elements; cardiovascular system; children.

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении многих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), продолжается рост их частоты, как у взрослых, так и у детей. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что одной из причин может быть влияние экологических факторов: выбросов промышленных предприятий, автотранспорта, радиационного загрязнения, химизации сельского хозяйства, использования красителей, консервантов и других химических добавок в производстве продуктов питания [1-4].

Известно, что попадание из воздуха, воды и пищи токсичных и потенциально токсичных веществ в организм человека способно вызывать острую и хроническую интоксикацию [5]. Гомеостаз может на-

рушаться и при недостаточном поступлении и/или повышенной потере эссенциальных (жизненно необходимых) химических элементов [6]. В последние годы, как в нашей стране, так и за рубежом активизировалось изучение роли химических элементов в этиологии, патогенезе и саногенезе ряда заболеваний внутренних органов, в том числе сердечно-сосудистой системы.

В многочисленных работах G. Brennum et al. [7], H. Schroeder et L. Kramer [8], P. Elwood et al. [9], USNRC [10], R. Wones et al. [11], проведенных в конце XX века, получены данные о высоком уровне смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний у людей, употреблявших водопроводную воду с высоким содержанием бария.

В исследованиях B. Rossbach et al. [12] продемонстрировано, что отравление барием может стать причиной желудочковой экстрасистолы, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии вследствие барий-индуцированной гипокалиемии.

Лебедькова С.Е. и соавт. [13] провели эпидемиологическое обследование 7000 новорожденных из

Корреспонденцию адресовать:

ДУБОВАЯ Анна Валериевна,
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16,
ДонНМУ им. М. Горького.
Тел.: +38-099-790-33-56.
E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

двух условных районов города с разной экологической ситуацией: зона Z и зона X. Более высокий уровень суммарного загрязнения воздуха был в зоне Z, но в зоне X констатировано достоверно более высокое содержание в атмосфере диоксида азота, сероводорода, оксида углерода. Также были выявлены отличия уровня загрязнения грунта: в зоне Z имелось чрезмерное накопление молибдена, хрома, марганца и кобальта, тогда как в зоне X — цинка, свинца и бария. В зоне X выявлено достоверно более высокое загрязнение питьевой воды, в том числе железом и алюминием. Сравнительный анализ структуры заболеваний CCC детей, родители которых проживали 3 года и более в исследуемых районах, позволил установить следующие достоверные отличия: распространенность заболеваний в зоне X была в 2 раза выше, чем в зоне Z; в структуре врожденных пороков сердца в зоне X преобладали сложные комбинированные пороки (до 60,0 %) в то время как в зоне Z большую часть (до 80,0 %) составляли простые варианты мальформаций.

Решетняк О.А. и соавт. [14] оценили содержание токсичного химического элемента кадмия и эссенциальных элементов калия и кальция в волосах у студентов-спортсменов, занимающихся футболом, и их сверстников, посещающих занятия по физическому воспитанию, а также изучили функциональное состояние их сердечно-сосудистой системы. Анализ полученных результатов выявил, что кадмий оказывал влияние на электрокардиографические показатели деятельности сердца спортсменов (интервал PQ, комплекс QRS, интервал QT, сегмент ST, интервал RR при $-0,35 \leq r \leq -0,56$ и $0,01 \leq r \leq 0,04$) и ударный индекс ($r = -0,55$; $p \leq 0,02$) в состоянии физиологического покоя, при физической нагрузке и в восстановительном периоде. У студентов, не занимающихся спортом, кадмий не обладал столь выраженной значимостью, за исключением его общего влияния на длительность сердечного цикла за счет удлинения атриовентрикулярного проведения (интервал PQ, $r = 0,40$; $p \leq 0,01$) и периода общего возбуждения желудочков (сегмент ST, $r = 0,46$; $p \leq 0,02$) во время физической нагрузки.

Исследования по выявлению причин увеличения заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда в Донбассе, проведенные в 80-90-х годах XX века В.С. Сорокой [15], доказали, что у лиц, погибших от инфаркта миокарда, в органах и тканях, особенно в поврежденном сердце, в больших количествах содержались тяжелые металлы: кадмий, свинец, ванадий, никель.

В исследованиях W.C. Prozialeck [16] доказана роль кадмия в формировании дисфункции сосудистого эндотелия и апоптозе кардиомиоцитов. Hays S.M. et al. [17] указывают на необходимость постоянного мониторинга содержания кадмия в организме людей с ишемической болезнью сердца (ИБС).

В ряде исследований М.П. Чекуновой и соавт. [18, 19] установлено, что при длительном повышенном поступлении в организм потенциально токсичного элемента сурьмы наблюдается изменение комплекса QRS, увеличение вольтажа зубцов Р и Т, смещение интервала ST выше изолинии. Авторы подразделяют исследованные металлы по механизму патогенетического действия на миокард как не обладающие избирательной кардиотоксичностью и характеризующиеся преимущественно тиоловым механизмом действия (свинец и медь) и отличающиеся выраженным кардиотоксическим действием по катехоламиновому механизму (кадмий и кобальт).

Согласно данным A. Linna et al. [20], повышенное содержание кобальта в организме людей в определенных условиях может приводить к повреждению миокарда. В то же время, M.R. Hoenig et al. [21] указывают на возможность этого микроэлемента улучшать эндотелиальную функцию сосудов при ИБС.

Окуновой Г.Н. и соавт. [22] анализировалось содержание 17 химических элементов в ткани аортального клапана у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца. Авторами отмечено, что прогрессирование морфологических изменений в аортальном клапане (минерализация в виде мелко- и крупноглыбчатых кальцинатов) сопровождается снижением содержания калия, хлора, рубидия, увеличением кальция, мышьяка, ванадия, стронция. Выявлено, что при кальцинозе прогрессируют процессы деструкции аортального клапана за счет выраженных нарушений метаболических взаимоотношений кальция с цинком, железом, медью и марганцем, что приводит к разрушению соединительной ткани.

Goyer R.A. et al. выявили, что мышьяк, поступающий в организм беременной женщины с пестицидами, способен проникать через плацентарный барьер к плоду с последующей кумуляцией его в организме ребенка. Авторы исследования предполагают, что тяжесть поражения плода определяется полученной дозой и временем воздействия данного тератогена. Доказана роль мышьяка в возникновении желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, удлинении интервала QT [23].

Авторы также доказали, что, начиная с 12-14-й недели гестации, свинец легко переходит из организма матери к ребенку через плаценту, а после рождения — через грудное молоко. Известно, что этот токсичный химический элемент широко используется при производстве красок, стекла, керамики, и поэтому причиной его поступления в организм может стать воздействие в бытовых условиях содержащей свинец краски, присутствие его в детских игрушках, употребление кислых продуктов и напитков, хранившихся в глиняной посуде, покрытой глазурью со свинцовым суриком. Свинец медленно элиминируется, поэтому способен постепенно накапливаться в организме плода с наибольшей концентрацией в голов-

Сведения об авторах:

ДУБОВАЯ Анна Валериевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии факультета интернатуры и последипломного образования, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Украина. Тел. +38-099-790-33-56. E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

ном мозге [24]. У младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию свинца, может наблюдаться VACTERL-синдром (пороки развития позвоночника, сердца, почек, конечностей, свищи трахеи и пищевода, атрезия заднего прохода), детский церебральный паралич [25]. Доказано, что содержание свинца в грудном молоке может достигать 126,6 мкг/л, тогда как по данным ВОЗ его уровень не должен превышать 2-5 мкг/л. Даже при условии, что в популяции нет проблемы свинцового отравления, Международный Центр по контролю за заболеваниями (CDC) рекомендует проводить универсальный скрининг всех детей в 1-й день жизни и, если возможно, в 12 и 24 месяцев [26]. При исследовании содержания свинца в сыворотке крови у грудных детей Донецкого региона с гипоксией в родах наблюдалось его достоверное повышение [27].

По данным W. Nordhoy et al. [28], одной из причин укорочения интервала PQ и удлинения QT может быть дефицит кальция.

Wotrter O. et al. [29] выявили положительную корреляционную связь между фракцией выброса ЛЖ и содержанием селена, меди, цинка и фосфора в ткани сердца. При этом авторами получена прямая корреляционная зависимость между содержанием селена, цинка, меди, железа, магния, калия в сыворотке крови и в ткани сердца.

Среди многочисленных этиологических факторов дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) предполагается и возможное пролонгированное токсическое кардиодепрессивное влияние таких соединений металлов, как медь, кадмий, кобальт, цинк, свинец [17].

Хорошо известно так называемое «пивное сердце», развитие которого обусловлено избыточным поступлением в организм хлорида кобальта, который использовали в качестве стабилизатора пены в одной из технологий изготовления пива в Западной Европе и США в 60-е годы XX века. Глубокие дистрофические изменения в миокарде таких больных, вплоть до некроза, сопровождавшиеся признаками миокардиальной недостаточности, развивались сравнительно быстро вследствие угнетения ионами кобальта поглощения кислорода митохондриями кардиомиоцитов и, тем самым, нарушения их энергообеспечения [30].

Получены данные о значительном (в среднем в 2 раза) повышении уровня кадмия в крови больных идиопатической ДКМП, что представляет интерес, несмотря на отсутствие корреляции со степенью нарушений гемодинамики и изменениями суточной экскреции этого металла с мочой [31].

При ДКМП отмечено также увеличение сывороточного содержания меди, выраженность которого обратно пропорциональна величине ФВ и сердечно-индекса таких больных; снижение уровня цинка по сравнению со здоровыми и больными другими

сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, ИБС [30]. Значение этих изменений в возникновении заболевания остается, однако, пока предметом исследований.

К настоящему времени наиболее полно изучена связь патологических изменений миокарда с дефицитом селена. Установлено, что недостаточное поступление этого металла с пищей приводит к развитию патологического процесса, весьма сходного по морфологии и клинике с ДКМП. Это состояние получило название «болезнь Кешана» от названия одной из китайских провинций, где отмечено низкое содержание селена в почве, и жители которой подвержены тяжелому некоронарогенному поражению миокарда с дилатацией полостей сердца и синдромом застойной сердечной недостаточности. Единичные спорадические случаи развития ДКМП, обусловленной дефицитом селена, описаны в США в 90-е годы XX века вне эндемического очага у некитайского населения [30]. Существенный интерес представляют также данные исследователей из Новой Зеландии, обнаруживших у жителей этой страны, больных идиопатической ДКМП, сниженное содержание селена в крови [32].

Тубек S. [33] описана роль повышенного уровня токсичных веществ (кадмия, свинца, сурьмы) в патогенезе первичной артериальной гипертензии.

Согласно результатам исследования Broderick T.L. et al. [34], дополнительное введение молибдена в организм позитивно изменяет геометрию левого желудочка сердца, а вместе с никелем воздействует на α -адренорецепторы аорты с ее дальнейшей дилатацией (чаще) либо констрикцией. В то же время, Hoenig M.R. et al. [21] указывают, что никель вызывает изменения активности креатинкиназы, протеинкиназы-3, лактатдегидрогеназы и аденозинтрифосфатазы, вследствие чего могут возникать повреждения тканей сердца.

Согласно результатам исследования A. Frustaci et al. [35], токсичный элемент ртуть, потенциально токсичные сурьма и серебро являются индукторами образования свободных радикалов в пораженных тканях сердца. При исследовании биопсийного материала ЛЖ у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией авторы выявили достоверное превышение содержания мышьяка, ртути, сурьмы, хрома, цинка, кобальта, а также дефицит селена по сравнению с больными, имеющими вторичную дилатационную кардиомиопатию. Было отмечено, что пациенты с желудочковой тахикардией и фракцией выброса ЛЖ ниже 30 % имели более высокий уровень ртути и сурьмы. Было высказано предположение о том, что повышение концентрации химических элементов в миокарде может зависеть от увеличения в нем количества фиброзной ткани и(или) от повышения внутриклеточной концентрации этих микроэлементов.

По мнению Д.Д. Зербино и соавт. [25], о патогенетической роли ксенобиотиков при ДКМП может

Information about authors:

DUBOVAYA Anna Valerievna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology faculty internships and post-graduate education, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine. E-mail: dubovaya_anna@mail.ru

свидетельствовать преобладание среди пациентов лиц мужского пола, занимающихся физическим трудом, связанным с контактом с этими веществами.

Согласно результатам исследования, проведенного Е.Н. Амосовой и соавт. у 78 больных с дилатационной кардиомиопатией, 27 % имели профессиональный контакт со смазочными веществами, 17 % — с токсическими металлами и их соединениями (свинцом, тетраэтилсвинцом, цинком и хромом), 14 % — с промышленными аэрозолями, 13 % — с бензином и дизтопливом, 5 % — с промышленной пылью, 5 % — с фармакологическими веществами, 4 % — с фенолами, формальдегидом, ацетоном, 4 % — с неорганическими кислотами и щелочами, 3 % — с ненасыщенными углеводородами, 2 % — с пестицидами и минеральными удобрениями. Только 23 % больных не контактировали с токсическими веществами в процессе своей профессиональной деятельности. Авторы предполагают, что ксенобиотики могут оказывать кардиодепрессивный эффект путем повреждения мембран и митохондрий кардиомиоцитов, что способно приводить к угнетению окислительно-восстановительных процессов, гипоксии и снижению сократительной способности миокарда [36].

Этиология эндомикардиального фиброза (эндомикардиальная болезнь без эозинофилии) окончательно не известна. При этом высказываются предположения о значении повышенного поступления в организм человека химических элементов группы тория и цезия (из почвы, с загрязненной пищей) с последующим их накоплением в миокарде [37]. Амосовой Е.Н. [36] описан дефицит магния в миокарде, способствующий нарушению состояния микроциркуляторного русла, выходу из сосудистого русла цезия, проникновению его и других веществ в миокард, что сопровождается пролиферацией фибробластов, усиленным синтезом коллагена, развитием эндомикардиального фиброза.

Как свидетельствуют систематические обзоры Cochrane Central Register of Controlled Trials, изменения содержания в организме многих химических элементов являются факторами риска развития метаболического синдрома (МС): дефицит марганца, молибдена, никеля, стронция и цинка, повышенное содержание железа и лития [38]. При этом, если повышение уровня железа сопровождается увеличением периферического сосудистого сопротивления и уменьшением сократительной способности миокарда желудочков и левого предсердия, то литий таким действием не обладает [31]. Согласно данным Т.В. Ани-

кеевой и соавт., у 29 % больных ишемическая болезнь сердца сочетается с метаболическим синдромом, который протекает не только с инсулинорезистентностью, гипергликемией, гиперлипидемией, гиперурикемией, избыточной массой тела и артериальной гипертензией, но и с микроэлементозом, проявляющимся увеличением содержания в организме кадмия, хрома, железа, свинца и олова и уменьшением уровня никеля [39]. Согласно результатам исследования С.О. Simprkins, инсулин является кадмийсодержащим гормоном и определяет состояние инсулинорезистентности, а к снижению инсулина приводит повышенное содержание в организме кобальта, меди и ванадия [40].

Как свидетельствуют результаты исследования Н.И. Afridi et al. [30], у пациентов с ИБС достоверно чаще, чем у здоровых людей, наблюдается превышение содержания в волосах меди и железа, снижение содержания селена и цинка.

Masironi R. et al. выявили, что у пациентов с атеросклерозом и инфарктом миокарда концентрация хрома в тканях сердца снижена. Авторами доказано, что при ИБС в тканях сердца отмечается повышение количества меди и снижение цинка, а в корковом веществе почек — повышенное содержание этих микроэлементов [41].

Afridi H.I. et al. доказали, что индикаторами ранней диагностики инфаркта миокарда является быстрое и резкое повышение содержания никеля и магния в сыворотке крови у пациента с ИБС [30].

Согласно результатам исследования Е. Altekin et al., у пациентов с инфарктом миокарда имеют место корреляционные связи содержания меди, железа, селена и цинка с уровнем в крови С-реактивного протеина и активности ферментов антиоксидантной защиты [42].

Таким образом, анализ имеющихся данных свидетельствует о влиянии химических элементов на функциональное состояние ССС. Проведенные исследования зачастую носят экспериментальный характер, в то время как данные клинических исследований немногочисленны, особенно у детей. Нет сведений о том, какое влияние оказывает дисэлементоз на ССС больных, которые уже имеют врожденную или приобретенную кардиоваскулярную патологию. Поэтому выяснение особенностей содержания химических элементов у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их участия в этиологии, патогенезе и са-ногенезе кардиоваскулярной патологии представляет интерес для дальнейших научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Grishchenko SV, Grishchenko II, Abakumov AV [et al.] Hygienic environmental assessment of the Donetsk region and the degree of danger to human health. *Hygiene and Epidemiology Bulletin*. 2007; 11(1): 8-12. Russian (Грищенко С.В., Грищенко И.И., Абакумова А.В. [и др.] Гигиеническая оценка состояния окружающей среды Донецкой области и степени ее опасности для здоровья населения // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2007. Т. 11, № 1. 8-12.)
2. Gnateyko OZ, Luk'yanenko NS. Ecogenetic aspects of human disease caused by exposure to harmful environmental factors. *Child's Health*. 2007; 6(9): 82-87. Ukraine (Гнатейко О.З., Лук'яненко Н.С. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища // Здоров'я ребенка. 2007. № 6(9). С. 82-87.)
3. Gidding SS. Cardiovascular risk factors in adolescents. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. 2006; 8(4): 269-275.
4. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv. Cardiol*. 2007; (44): 261-277.
5. Skalniy AV. Chemical elements in the human physiology and ecology. М., 2004. 216 p. Russian (Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М., 2004. 216 с.)

6. Skalniy AV. Microelementoses person (diagnosis and treatment): A practical guide for doctors and medical students. М., 2001. 96 p. Russian (Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов. М., 2001. 96 с.)
7. Brennen GR, Kojola WH, Levy PS [et al.] High barium levels in public drinking water and its association with elevated blood pressure. *Arch Environ Health*. 1981; 36(1): 28-32.
8. Schroeder HA, Kramer LA. Cardiovascular mortality, municipal water, and corrosion. *Archives of Environmental Health*. 1974; 28: 303-311.
9. Elwood PC, Abernethy M, Morton M. Mortality in adults and trace elements in water. *Lancet*. 1974; (2): 1470-1472.
10. US NRC Drinking water and health. US National Research Council, National Academy Press Vol. 4. Washington, DC, 1982; P. 167-170.
11. Wones RG, Stadler BL, Frohman LA Lack of effect of drinking water barium on cardiovascular risk factor. *Environ Health Perspect*. 1990; (85): 355-359.
12. Rossbach B, Koch HM, Drexler H [et al.] Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates – determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res*. 2003; (93): 177-185.
13. Lebedkova SE, Bystrykh VV, Naumenko OA Evstifeeva GY, Prytkova OV The role of environmental factors of the industrial city in the formation of cardiovascular disease in children. *Hygiene and Sanitation*. 1998; (6): 33-35. Russian (Лебедева С.Е., Быстрых В.В., Науменко О.А., Евстифеева Г.Ю., Прыткова О.В. Роль факторов окружающей среды промышленного города в формировании сердечно-сосудистой патологии у детей // Гигиена и санитария. 1998. № 6. С. 33-35.)
14. Reshetniak OA, Evstafeyeva IA, Evstafeyeva HV, Gruzevsyia VF. Value of cadmium, potassium and calcium for a functional condition of cardiovascular system of sportsmen. *Scientific Notes of Taurida V. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry*. 2010; 23(3): 129-135. Russian (Решетняк О.А., Евстафьева И.А., Евстафьева Е.В., Гружевская В.Ф. Значения кадмия, калия и кальция для функционального состояния сердечно-сосудистой системы спортсменов // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского, серия «Биология, химия». 2010. Т. 23(3). С. 129-135.)
15. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Risch MA, Storchkova LS. Microelementoses human: etiology, classification, organopathology. М.: Medicine, 1991. 496 p. Russian (Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.)
16. Prozialeck WC, Edwards JR, Woods JM. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity. *Life Sci*. 2006; 79(16): 1493-1506.
17. Hays SM, Nordberg M, Yager JW [et al.] Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd). *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2008; 51(3): 49-56.
18. Chekunova MP, Frolova AD. Actual hygienic toxicology problems. М., 1980. P. 14-18. Russian (Чекунова М.П., Фролова А.Д. Актуальные проблемы гигиенической токсикологии. М., 1980. С. 14-18.)
19. Chekunova MP, Frolova AD. Contemporary problems of preventive toxicology. М., 1991. P. 36-45. Russian (Чекунова М.П., Фролова А.Д. Современные проблемы профилактической токсикологии. М., 1991. С. 36-45.)
20. Linna A, Oksa P, Grundstroem K [et al.] Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occup. Environ. Med*. 2004; 61(11): 877-885.
21. Hoenig MR, Bianchi C, Sellke FW. Hypoxia inducible factor-1 alpha, endothelial progenitor cells, monocytes, cardiovascular risk, wound healing, cobalt and hydralazine: a unifying hypothesis. *Curr. Drug. Targets*. 2008; 9(5): 422-435.
22. Okuneva GN, Levicheva EN, Loginova Iu, Zheleznev SI, Semenov II, Astapov DA, Volkov AM, Kliver EI. Role of chemical elements in valve mineralization in aortic valvular disease. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2009; 2(3): 59-63. Russian (Окунева Г.Н., Левичева Е.Н., Логина Е.И., Железнев С.И., Семенов И.И., Астапов Д.А., Волков А.М., Кливер Е.Э. Роль химических элементов в развитии минерализации клапана при аортальном пороке // Кардиол. и сер.-сосуд. хирургия. 2009. Т. 2, № 3. С. 59-63.)
23. Goyer RA, Klaassen C.D., Waalkes M.P. [et al.] Metal Toxicology. Acad. Press: San Diego, New York. 1995. 525 p.
24. Kudrin AV, Skalniy AV, Zhavoronkov AA, Skalnaya MG, Gromova OA. Immunopharmacology micronutrients. М., 2000. 537 p. Russian (Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК, 2000. 537 с.)
25. Zerbino DD, Solomenchuk TI, Pospisil YuA. Lead – etiologic factor of vascular lesions: basic evidence. *Art of treatment*. 2009; 8(64): 12-14. Ukraine (Зербин Д.Д., Соломенчук Т.И., Поспишил Ю.А. Свинец – этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства. Мистецтво лікування. 2009. № 8(64). С. 12-14.)
26. Nagornaya NV, Bordiugova OV, Dubovaya GV, Tsurkan MO, Alforyov VV, Piklun VL. Biological role of macro- and microelements in the child-negon organism. Diselementosis diagnostics, correction and prevention: the guidelines. Kiev, 2010. 36 p. Ukraine (Нагорная Н.В., Бордюгова О.В., Дубовая А.В., Цуркан М.О., Алферов В.В., Пиклун В.Л. Биологическая роль макро- и микроэлементов в организме ребенка. Диагностика, коррекция и профилактика дисэлементозов: Методические рекомендации. Киев, 2010. – 36 с.)
27. Chayka VV, Batman YA, Kozinski A. Exchange of macro- and microelements in newborns in Donetsk region. *Medical and social problems of family*. 2006; 11(3): 68-77. Ukraine (Чайка В.К., Батман Ю.А., Козинский А.В. Обмен макро- и микроэлементов у новорожденных детей в Донецком регионе // Медико-социальные проблемы семьи. 2006. Т. 11, № 3. С. 68-77.)
28. Nordhoy W, Anthonen HW, Bruvold M [et al.] Manganese ions as intracellular contrast agents: proton relaxation and calcium interactions in rat myocardium. *NMR Biomed*. 2003; 16(2): 82-95.
29. Wostner O. Concentrations of Some Trace Elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg, K) in Blood and Heart Tissue of Patients with Coronary Heart Disease. *Clin. Chem*. 1989; 35(5): 851-856.
30. Afridi HI, Kazi TG, Jamali MK [et al.] Evaluation of toxic metals in biological samples (scalp hair, blood and urine) of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Toxicol. Ind. Health*. 2006; 22(9): 381-393.
31. Sura P, Ristic N, Bronowicka P. Cadmium toxicity related to cysteine metabolism and glutathione levels in frog *Rana ridibunda* tissues. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol*. 2006; 142(1-2): 128-135.
32. Barrington JW, Linsay P, James D [et al.] Selenium deficiency and miscarriage: a possible link. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 1996; (103): 130-132.
33. Tubek S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? *Biol. Trace Elem. Res*. 2006; 114(1): 15.
34. Broderick TL, Bailey J, Gagnon KJ [et al.] Effect of a novel molybdenum ascorbate complex on ex vivo myocardial performance in chemical diabetes mellitus. *Drugs RD*. 2006; 7(2): 119-125.
35. Frustaci A, Magnavita N, Clementi C [et al.] Marked Elevation of Myocardial Trace Elements in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Compared With Secondary Cardiac Dysfunction. *JACC*. 1999; 33(6): 1578-1583.
36. Amosova EN. Cardiomyopathy. Kiev: Book plus, 1999. 181 p. Ukraine (Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. Киев: Книга плюс, 1999. 181 с.)
37. Ellenhorn Matthew J. Medical Toxicology: Diagnosis and treatment of poisoning in humans. V. 2. М.: Medicine, 2003. 1029 p. Russian (Элленхорн Метью Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. Т. 2. М.: Медицина, 2003. 1029 с.)
38. Ichenko OM. Treatment of diabetes 2 type: short summaries of systematic reviews Cochrane collaboration. *Ukrainian Med. J*. 2007; 58(2): 54-59. Ukraine (Ильченко О.М. Лікування при цукровому діабеті 2-го типу: короткі резюме систематичних оглядів Кокранівського співробітництва // Ж-л Укр. мед. часопис. 2007. Т. 58, № 2. С. 54-59.)
39. Anikeeva TV, Grin VK, Sinyachenko OV, Naumenko NV. Metabolic syndrome is a microelementoses in coronary heart disease. *J. Intern. Med*. 2009; 3(15): 88-92. Ukraine (Аникеева Т.В., Грин В.К., Синяченко О.В., Науменко Н.В. Метаболический синдром как микроэлементоз при ишемической болезни сердца. Журнал «Внутренняя медицина». 2009. № 3(15). С. 88-92.)
40. Simpkins CO. Metallothionein in human disease. *Cell. Mol. Biol*. 2000; 46(2): 465-488.
41. Masironi R. Trace Elements and Cardiovascular Diseases. *Occup. Environ. Med*. 2007; 47(12): 776-780.
42. Altek E, Coker C, Sizman AR [et al.] The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes. *J Trace Elem. Med. Biol*. 2005; 18(3): 235-242.

* * *