

УДК 616.8:616-053.2

Е.В. Осипова

РОЛЬ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Обсуждается роль химических элементов в различных биохимических процессах, участие их в системе ПОЛ-АОЗ, топография и перераспределение в различных отделах в ЦНС. Показано, что уровень биоэлементов в тканях мозга меняется в процессе онтогенеза и филогенеза, при различных патологических процессах и состояниях, являясь, тем не менее, только частью сложных обменных процессов.

Ключевые слова: педиатрия, ЦНС, метаболизм

THE ROLE OF CHEMICAL ELEMENT IN FUNCTION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM (REVIEW)

E.V. Osipova

Scientific Centre of Medical Ecology ESSC SB RAMS, Irkutsk

The role of chemical elements in different biochemistry processes, their involvement in lipid peroxidation and antioxidant protection system, topography and redistribution in different parts of CNS are discussed. As it is shown, the level of bioelements changes during the course of ontogenesis and phylogenesis, at different pathological processes and states, being at the same time only a part of complicated metabolic processes.

Key words: pediatrics, CNS, metabolism

Организм здорового человека обладает саморегулирующейся системой, благодаря которой уровень химических элементов в крови и тканях поддерживается в соответствии с физиологическими закономерностями. Регуляция этих процессов осуществляется ЦНС, как и вся система гомеостаза в целом. Микроэлементы (МЭ) и макроэлементы (МаЭ) — активные участники сложных и многообразных биохимических процессов, лежащих в основе нервной деятельности. Нарушение их обмена является важным звеном в патогенезе некоторых заболеваний нервной системы [4, 6, 8, 10, 29]. Достаточно подробно изучена в экспериментальных и клинических исследованиях роль таких элементов, как Zn, Cu, Fe, Ca, Mg, K, Na.

Спектр действия Zn наиболее широкий по сравнению с другими химическими элементами. Его участие в самых разнообразных биохимических процессах возможно благодаря электронной

конфигурации. В мозге определяют следующие три фракции Zn: везикулярная, ограниченная в синаптических пузырьках нервных окончаний; мембраносвязанная и свободные ионы в цитоплазме [30]. В отростках нейронов концентрация Zn в 2,5–3 раза выше в силу присутствия его в везикулярной фракции, из которой он поступает в синаптическую щель при электростимуляции и может изменять активность различных нейромедиаторов, регулирующих работу возбуждающих и тормозных рецепторов [21]. Помимо этого Zn в небольших дозах пролонгирует действие катехоламинов [14].

Сосудистое сплетение ствола является ключевым местом, где происходит проникновение тяжелых металлов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и где реализуется нейропротекторное действие Zn. Он способен активизировать защитные свойства организма против бактерий, виру-

сов и паразитов. Полагают, это обусловлено тем, что ионы Zn через фосфотрансферазы, тимидинкиназу регулируют синтез Т-лимфоцитов [6].

Дефицит Zn при различной неврологической патологии встречается часто. Клиническими признаками этого являются такие психические расстройства в периоде раннего детства, как депрессия, эмоциональная лабильность, нарушение способности к концентрации внимания, дизартрия, повышенная агрессивность [17]. У детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) отмечали наряду с дефицитом Zn недостаточность Mg [2]. У детей с ДЦП низкий уровень Zn и Se в цельной крови, сопровождался патологически высокими уровнями Cu и Mn [3]. При синдроме Дауна наблюдается глубокий дефицит Zn с последующим снижением различных субпопуляций Т-лимфоцитов. У больных с этим синдромом регистрировали крайне низкое содержание Zn во всех тканях и сильнейшую активацию процессов ПОЛ, разрушающих мембраны нейронов. При лечении детей больных синдромом Дауна препаратами Zn, было показано улучшение работы щитовидной железы и в целом деятельности ЦНС [32]. Усиление АОЗ осуществляли благодаря активации Cu, Zn-СОД и таким образом реализовывали антистрессорный эффект Zn [20].

Cu является преимущественно митохондриальным МЭ. Дефицит Cu отмечают при нейродегенеративных процессах, следствием которых является поражение мозжечка с атаксией, судороги, вегето-сосудистая дистония [4]. Низкий уровень Cu также регистрируют при повышенной утомляемости, депрессии, дегенерации половых желез. При болезни Менкес, сцепленным с полом заболеванием, у детей на фоне глубокого внутриклеточного дефицита Cu наблюдаются неврологические нарушения, эпилептические судороги, обширная дегенерация мозговой коры и белого вещества, олигофрения, преждевременная смерть [19]. Низкие концентрации Cu у этих пациентов обнаруживаются также в печени, мозге и сыворотке крови при высоких концентрациях в других тканях. Являясь кофактором большого количества ферментов (цитохромоксидазы, аскорбиноксидазы, церулоплазмينا и др.) этот элемент участвует в энергетическом и пластическом обменах.

В то же время в работе О.А. Громовой с соавт. (2001) [3] показано существенное повышение уровня Cu на фоне дефицита Zn в цельной крови у детей с тяжелыми формами ДЦП. Авторы предполагают, что системы нейтрализации токсичных свободных ионов Cu приводит к ее избытку и это вызывает деструкцию центра контроля движений и часто вызывает изменение личности.

Fe широко распространенный в природе элемент. Он принимает участие в транспорте электронов (цитохромы), транспорте и депонировании кислорода (миоглобин, гемоглобин), в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (каталаза, цитохромоксидаза, пероксидаза, сукцинатдегидрогеназа и др.), без

которых невозможны процессы тканевого дыхания. Около половины ферментов или кофакторов цикла Кребса или содержат этот элемент, или нуждаются в его присутствии.

Ведущую роль в регуляции обмена Fe приписывают промежуточному мозгу, в частности гипоталамусу. В некоторых отделах мозга, например в базальном ядре, концентрация Fe приближается к его концентрации в печени [10]. Латентный дефицит Fe без анемичного синдрома играет важную роль в развитии у детей умственной отсталости, замедлении формирования моторных функций, нарушении координации, задержке речевого и психического развития, поведенческих расстройствах [41]. При изучении умственного и психомоторного развития младенцев было показано [36, 37], что дефицит Fe, перенесенный в перинатальном периоде и на первом году жизни сказывается на успешности учебы в десятилетнем возрасте [7, 36].

Разнообразное участие Mg в биохимических процессах в клетке отводит для него роль в одном ряду с Cu, Zn, Fe. Ферменты, содержащие Mg^{2+} , обеспечивают энергетические и пластические процессы в нервной и глиальной тканях: участвуя в гидролизе АТФ, поддержании активности Mg^{2+} - Ca^{2+} -АТФ-аз; в синтезе ацетилхолина, норадреналина, нейропептидов [4, 8, 12, 13, 15], рибосомальном синтезе нейроспецифических белков и миелиновых липопротеидных комплексов [28] и др. Mg^{2+} , в противоположность Ca^{2+} , активирует гидролиз ацетилхолина через холинэстеразу. Возбудимость нервных окончаний при этом тормозится, мышцы расслабляются. В экспериментальных исследованиях при дефиците Mg в рационе у крыс был установлен факт его неравномерного распределения в разных отделах головного мозга. Высокие концентрации Mg обнаружили лишь в стволовой части мозга.

Одним из важнейших эффектов Mg является торможение процессов возбуждения в коре головного мозга за счет его седативных, и противосудорожных эффектов [12, 13, 15]. Использование препаратов, содержащих Mg в комплексной терапии при эпилепсии, приводит к снижению частоты и более легкому течению приступов [34]. Зависимость выраженной эпилептиформной готовности в коре головного мозга от уровня ионов Mg показана на экспериментальном и клиническом материале [27]. Периодическое удаление ионов Mg^{2+} из срезов гиппокампа крыс приводило к длительному снижению порога вызванных эпилептиформных разрядов [18].

Магниевая недостаточность установлена у детей с СДВГ и девиантными формами поведения, судорожными состояниями, аутизмом, нарушением эмоциональной сферы, депрессиями [2, 12]. Исследования Р.М. Suter (1999) [40] показали, что длительная недостаточность Mg, особенно на фоне эссенциальной гипертензии, является достоверным фактором риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения. Полагают, что эти

процессы развиваются вследствие повышения внутричерепного давления у детей. Снижение внутриклеточной концентрации Mg показано для таких психических и неврологических состояний как шизофрения, гипоталамический синдром, головная боль, связанная с патологией регуляции тонусов сосудов головного мозга [2, 4].

Метаболизм Ca всесторонне изучен [8, 9]. Он принимает участие практически во всех стадиях клеточного цикла. Основные функции Ca в клетке заключаются в обеспечении активности нервно-мышечных сокращений и регуляции мембранного потенциала. Резкое повышение Ca^{2+} в цитоплазме происходит в результате открывания кальциевых каналов плазматической мембраны или внутриклеточных кальциевых депо (гладкого и шероховатого ЭПР), которое может быть вызвано деполяризацией мембран или действием нейромедиаторов. В нервно-мышечных синапсах ионы Ca способствуют выделению ацетилхолина и связыванию его с холин-рецептором, а при избытке ацетилхолина активируют расщепляющий его фермент — холинэстеразу. Влияние ионов Ca на деятельность ЦНС и периферической нервной системы связывают с их участием в регуляции ионной проницаемости мембран и генерации процесса возбуждения в теле нейрона и нервных окончаний. Изменение концентрации Ca в тканевой жидкости влияет на проницаемость мембран нейронов для ионов Na и K и соответственно на ее возбудимость. Поддержание низкой концентрации Ca в цитоплазме клеток разных типов обеспечивается работой специальных мембранных ферментов Ca-АТФаз или Ca-насосов.

Избыток Ca в организме приводит к дефициту Zn. Вероятно это обусловлено накоплением Ca и Zn в везикулярной фракции синаптических окончаний, что имеет непосредственное отношение к изменению активности рецепторов к катехоламинам и нейропептидам. Увеличение концентрации Ca отмечали при мышечной дистрофии, мигрени, некоторых формах эпилепсии, расстройствах слухового, зрительного и вестибулярного аппаратов, такие психические изменения как ухудшение концентрации внимания, сонливость, изменение личности [4].

Благодаря своей электронной структуре K является одним из наиболее подвижных элементов в природе [8, 9]. Для K характерно быстрое, в течение нескольких минут, перераспределение из внеклеточной жидкости в клетку. Благодаря этим свойствам K обеспечивает прохождение электрохимических нервных импульсов, контролирует сокращение мышцы, в том числе и миокарда, способствует стабильности артериального давления. Известно, что калиевые (K^+) каналы в клетке и гиперполяризация ее мембраны являются физиологическими средствами, уменьшающими клеточную возбудимость. Очень важная роль K заключается в поддержании буферности среды. В большинстве случаев K оказывает стимулирующее действие, а Na выступает в роли ингибитора. В

этом отношении аденозинотрифосфатаза выступает в роли исключения. Этот фермент задействован в реакции окислительного фосфорилирования. Для ее полной активации необходимы ионы K, Na, Mg. Как эмоциональный, так и физический стресс могут привести к дефициту K. При мышечной слабости, утомляемости, снижении работоспособности, бессоннице, судорогах, депрессии, истощении функции надпочечников и др. отмечают пониженное содержание K в волосах [4, 6].

В клетках ЦНС наиболее энергоемким процессом, потребляющим до 40 % производимого АТФ, является функционирование Na^+/K^+ -насоса клеточных мембран. Активный транспорт ионов Na^+ и K^+ компенсирует постоянный поток ионов через ионные каналы. Гипернатриемия приводит к увеличению объема жидкости во внутриклеточном пространстве. При возникновении дегидратации возможно появление мозговых нарушений, развитие сердечной недостаточности. Затем в клетки начинает поступать Ca за счет Na^+/Ca^{2+} обмена через клеточные мембраны. Тесно взаимосвязаны процессы транспорта Na и глюкозы, основного энергетического субстрата тканей мозга.

На экспериментальном и клиническом материале было показано, что высокие уровни элементов характерны для тех областей мозга, в которых биохимические процессы характеризуются интенсивностью и высокой окислительной активностью [8, 10, 11, 31]. Прежде всего это касается коры головного мозга, где концентрации элементов значительно выше, чем в других органах и тканях. Концентрации Cu, Zn, Mn, Si и других элементов в мозге плода и новорожденного выше, чем у взрослых [10, 35].

Количество Fe также увеличивается с возрастом во всех участках мозга, однако в подкорковых структурах ее концентрация выше [14]. Уровень Zn в тканях мозга значительно превышает концентрацию других двухвалентных металлов [10, 25], особенно это касается коры, передней доли гипофиза и гиппокампа [24]. У больных эпилепсией во время приступов обнаружено повышенное выделение цинка из нейронов гиппокампа [42]. Это же было показано ранее в экспериментальных работах В.С. Райцесом (1981) [10].

Области поступления различных МЭ и МаЭ в мозг — сосудистое сплетение, лимбическая система, подкорковые ганглии и ядра черепно-мозговых нервов, происходит оно через ГЭБ, который является механически и биохимически непроницаемой структурой. ГЭБ способствует селективному поступлению эссенциальных элементов в мозг в определенном диапазоне концентраций благодаря уникальным биохимическим механизмам [10, 14, 34, 31]. В то же время ГЭБ препятствует прохождению токсичных элементов. Нарушение этого процесса может влиять на изменение состояния нервной системы в частности формирование перинатальной энцефалопатии [1]. Топография металлов в ЦНС у детей начинает формироваться в перинатальном пери-

оде. Механизмы транспорта и депонирования химических элементов в ходе эмбриогенеза генетически детерминированы. В процессе онтогенеза происходит активное перераспределение катионов металлов в структурах мозга [26]. Установлено, что содержание Cu, Mn, Ti, Al, Si, Zn в белом и сером веществе мозга повышается к моменту рождения. У новорожденных наиболее высокая концентрация МЭ и МаЭ в продолговатом мозге, таламусе, зрительном бугре. Полагают, что высокие концентрации Cu в мозге плода и новорожденного обусловлены важной ее ролью в синтезе фосфолипидов. По мере созревания мозга происходит перемещение некоторых МЭ в высшие отделы, а именно в кору [10]. В постэмбриональном периоде концентрации элементов в коре головного мозга продолжают возрастать. В возрасте 20 – 25 лет большинство МЭ сосредоточивается в коре больших полушарий. Затем отмечают постепенное снижение концентрации МЭ в корковых структурах. Данные эволюционной биохимии и физиологии позволяют связать эти изменения, прежде всего с эволюцией дыхания и важнейших окислительных ферментативных систем мозга. Следует отметить, что при патологических процессах, а также при исследовании в эксперименте модели старения, было показано обратное перераспределение МЭ из коры в подкорковые структуры по эмбриональному типу [10].

Отмечают некоторую специфичность в топографии ряда элементов. В миелине и синапсомембранной фракции содержание Zn в гипоталамусе и коре было выше, чем Cu. Среди образований ствола мозга наиболее высокими концентрациями Fe, Cu, Mn, Ni отличается продолговатый мозг, таламус и гипоталамус [8, 10, 31]. Вероятно, это связано с деятельностью лимбико-ретикулярной формации ствола мозга. Филогенетически более древние структуры мозга характеризуются более высокими концентрациями Fe и Cu, для которых характерны большая биохимическая активность и высокий энергетический потенциал. Наиболее высокие концентрации Cu обнаруживали в тех областях мозга, которые преимущественно связаны с осуществлением двигательных функций (скорлупа, хвостатое ядро) [39]. Наименьшая концентрация Fe обнаружена в коре головного мозга. В то же время корковые структуры отличаются высокой концентрацией Zn [10, 39].

Большинство МЭ и МаЭ, содержащихся в мозговой ткани, связаны с белками и другими биополимерами, не проходящими через полупроницаемые мембраны. Эта фракция сосредоточена в клетке и биологически наиболее активна. По мере развития патологического состояния происходит освобождение ионов металлов и их более легкий транспорт через мембрану. Такая динамичная структура обеспечивает относительное постоянство изменения уровня МЭ и МаЭ в крови. В работах В.С. Райцеса (1981) [10] было высказано предположение, что волнооб-

разный характер изменений количества МЭ и МаЭ в крови можно объяснить динамикой процессов возбуждения и торможения в нервной системе. При возбуждении в ЦНС происходит отчетливое увеличение Cu, Mn, Ti и других элементов в оттекающей от головного мозга крови и в спинномозговой жидкости. При изучении участия других органов в повышении содержания МЭ в артериальной крови было показано, что во время возбуждения ЦНС МЭ выделяются в кровь не только мозгом, но и органами – депо, такими как печень и мышцы [4, 29]. При усилении тормозного процесса в коре мозга (под влиянием бромидов натрия) количество Cu в коре и подкорковых образованиях (ядра таламуса и гипоталамуса), а также в мозжечке, повышается, при снижении ее уровня в крови [10]. Отсюда следует, что МЭ и МаЭ являются лабильными показателями в силу их активного участия в формировании нервных процессов, протекающих на клеточном и тканевом уровнях [38] и жизнедеятельности клетки в целом.

Наряду с перечисленными функциями элементов МЭ и МаЭ в клетке, важнейшей их ролью является их участие в системе ПОЛ-АОЗ мембран нейронов и глиальных элементов. Это возможно благодаря участию металлов в формировании активных центров таких ферментов как глутатионпероксидаза и тиоредоксин-редуктаза, супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза (Cu, Fe, Zn, Mn) [5] и МаЭ с антиоксидантными свойствами (Zn, Cu, Mg) участвуют в процессах АОЗ защиты рецепторов от повреждения свободными радикалами, токсическими веществами и лекарствами. Химические элементы с переменной валентностью в зависимости от уровня их концентрации могут выступать либо в роли антиоксидантов, либо прооксидантов.

Fe является мощным активатором окислительных процессов, в частности ПОЛ, отчасти в связи с тем, что у организма нет эффективных путей выведения его избытка. Повышение концентрации Fe особенно опасно для детей, имеющих небольшие антиоксидантные ресурсы. При повышении концентрации Fe отмечают тканевую гипоксию, метаболический ацидоз. Свободное Fe^{3+} , как известно, служит активатором в каскаде ПОЛ, причем повышение ПОЛ сопровождается индукцией образования NO, что ведет к апоптозу. Эти процессы активизируются в патологически измененных и в стареющих клетках с дестабилизированным пулом эндогенных металлов (Fe, Cu, Zn). Наиболее активно апоптоз мотонейронов происходит при условиях дефицита Cu-, Zn-зависимой СОД [33]. В то же время, являясь металлом с переменной валентностью, Cu^{1+} может легко переходить в Cu^{2+} , инициируя тем самым ПОЛ. Это приводит к нарушению клеточной целостности наиболее богатых липидами мембран нейронов и глии. Церулоплазмин не только транспортирует Cu, но и проявляет оксидазную и феррооксидазную активность, которая перево-

дит Fe^{2+} в Fe^{3+} . Далее Fe^{3+} в составе трансферрина участвует в синтезе гемоглобина эритроцитов в костном мозге. Но также возможен другой путь действия Fe^{3+} , которое в присутствии Cu^{2+} с перекисью водорода, участвует в образовании супероксид-радикалов, следствием чего являются нейродегенеративные процессы. Дефицит Cu ведет к снижению активности цитохром-С-оксидазы — ключевого фермента, участвующего в дыхательной цепи, опосредовано влияя на процесс апоптоза.

В зависимости от уровня концентрации Zn , также как и Cu , может быть активатором апоптоза [5]. Однако, чаще Zn выступает в роли его ингибитора в различных клеточных системах. Cu , Zn и Mn -зависимые СОД предупреждают процессы апоптоза вследствие элиминации свободных форм кислорода (Cu , Zn -изофермент — в цитоплазме; а Mn -фермент — в митохондриях). Таким образом, Zn стабилизирует и ингибирует активные центры, вызывающие апоптоз [23, 31, 38]. Входя в состав ферментов, связанных сигнальными проводными путями в нервной ткани, эти элементы могут регулировать пролиферацию клеток и их пластичность.

Известно, что Ca и оксидативный стресс клетки связаны, поскольку он выступает в роли индуктора апоптоза. Увеличение внутримитохондриального Ca^{2+} стимулирует генерацию свободных радикалов [22]. Присутствие многочисленных кальцийсвязывающих сайтов в митохондриальных белках и поровых компонентах может приводить к изменению их функций ионами металлов. Mg участвует в АОЗ нейронов и глиальных элементов, благодаря регуляции баланса фракций ЛПНП, ЛПВП и ТГ. При дефиците Mg нарушается метаболизм Fe и происходит значительное его накопление в организме, преимущественно в ретикуло-эндотелиальной системе — в печени и селезенке, что способствует возрастанию ПОЛ, повышению проницаемости мембран нейронов для Ca^{2+} и уменьшению митохондриального пула Mg^{2+} в нейроне. В состоянии покоя устье рецептора заблокировано ионами Mg . Этот рецептор имеет участок для связывания Zn . При гипоксии, вследствие дефицита Fe , рецептор сбрасывает Mg^{2+} из устья и не препятствует усиленному току Ca^{2+} , а участок связывания Zn лишается металла [16]. Нейропротекторная роль Mg заключается также в детоксикации Al , Pb , Ni .

Таким образом, $MЭ$ и $MaЭ$, являясь биологически активными компонентами нервной ткани, играют важную роль в тех сложных биохимических процессах, которые обеспечивают химическую основу деятельности ЦНС. Прежде всего обращает на себя внимание сбалансированность процессов поступления, распределения и динамики химических элементов в тканях. Большинство исследований, касающихся элементного обмена, подтверждают их очень тесные антагонистические и синергетические взаимоотношения. Эти отношения могут меняться, прежде всего, от целос-

тности клеточных мембран и степени стабильности межмембранного транспорта химических элементов. Динамика изменений уровня химических элементов в клетке регулируется ЦНС, а именно процессами торможения и возбуждения. Становление этих регуляторных механизмов закладывается еще в перинатальном периоде. Для эмбрионов, новорожденных и детей раннего возраста характерно относительно стабильное содержание эссенциальных элементов в подкорковых и стволовых структурах. Затем происходит увеличение уровня элементов в коре мозга. По мере развития патологических процессов и при старении отмечают перераспределение биоэлементов по эмбриональному типу. Если высокие концентрации Cu характерны для большинства отделов мозга, то значительное содержание Fe чаще регистрируют в тканях стволовых и подкорковых структур, а Zn — в коре головного мозга.

Таким образом, содержание и топография $MЭ$ и $MaЭ$ в тканях мозга меняются в процессе онтогенеза и филогенеза, при различных патологических процессах и состояниях, являясь, тем не менее, только частью сложных обменных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы педиатрической неврологии. Лечение препаратами металлов и комплексами заболевания нервной системы у детей / Ю.Е. Вельтищев, И.А. Скворцов, Г.Е. Руденская, Г.В. Харина. — М., 1989. — 69 с.
2. Влияние препарата Магне-В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме / О.А. Громова, А.В. Андреев, А.В. Скальный, А.Т. Быков // Клинич. фармакол. и терапия. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 31—34.
3. Влияние церебролизина на содержание макро- и микроэлементов у детей с детским церебральным параличом / О.А. Громова, О.А. Градов, И.А. Федоров, Е.М. Бурцев и др. // Международный медицинский журнал. — 1999. — № 11. — С. 43—48.
4. Громова О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова. — М.: «Алев-В», 2001. — 272 с.
5. Зенков Н.К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
6. Иммунофармакология микроэлементов / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков, М.Г. Скальная и др. — М.: Изд-во «КМК», 2000. — 537 с.
7. Коровин Н.А. Роль железа в организме и коррекция его дефицита у детей / Н.А. Коровин, И.Н. Захарова, Н.Е. Малова // Вопр. современн. педиатрии. — 2004. — № 5. — С. 86—91.
8. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.

9. Москалев Ю.И. Минеральный обмен / Ю.И. Москалев. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
10. Райцес В.С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов / В.С. Райцес. — Л.: Медицина, 1981. — 152 с.
11. Содержание некоторых микроэлементов в волосах и эритроцитах при детском церебральном параличе / Е.Д. Жуковская, А.В. Скальный, Н.С. Орлова, А.Е. Каменщиков и др. // Педиатрия. — 1992. — № 7–9. — С. 76–77.
12. Спасов А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов. — Волгоград, 2000. — 272 с.
13. Чекман И.С. Магний в медицине / И.С. Чекман, Н.А. Горчаков, С.Л. Николай. — Кисинев, 1992. — 101 с.
14. Anthony M. Nervous system / M. Anthony // J. Metal. Toxology. — 1995. — P. 199–235.
15. Block A. Acetylcholine synthesis and quantal release reconstituted by transfect ion of mediator and choline acetyltransferase cDNAs / A. Block // Eur.-J.-Neurosci. — 1999. — Vol. 11 (5). — P. 1523–1534.
16. Bresink I. Zinc changes AMPA receptor properties results of binding studies and patch clamp recordings / I. Bresink // J. Neuropharmacology. — 1996. — N 35 (4). — P. 503–509.
17. Brophy M. Zinc and children hyperactivity / M. Brophy // Biol. Psychiatry. — 1986. — Vol. 21, N 7. — P. 704–705.
18. Bruno V. Antidegenerativ effects of Mg²⁺-valproate in cultured cerebral neurons / V. Bruno // Funct. Neurol. — 1995. — Vol. 10 (3). — P. 121–130.
19. Chappius P. Copper related diseases / P. Chappius, B. Aral, I. Ceballos-Picot // Metal Ions in Biology and Medicine. — Paris: John Libbey Eurotext. — Vol. 5. — P. 729–736.
20. Choi Y. Reactive oxygen intermediates during programmed cell death induced in the thymus of the Ts (1716)65Dn mouse's murine model For human Down's syndrome / Y. Choi // J. Immunol. — 1999. — Vol. 163 (10). — P. 5399–5410.
21. Cole T.B. Interaction of Nutrition and Binge Ethanol Treatment on Brain Damage and Withdrawal / T.B. Cole, A. Martynova // J. Biomed Sci. — 2001. — N 8 (1). — P. 134–142.
22. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death / M. Crompton // Biochem. — 1999. — N 341. — P. 233–249.
23. Cuajungco M.P. Zinc metabolism in the brain relevance to human neurodegenerative disorders / M.P. Cuajungco, G.J. Lees // Neurobiol. Dis. — 1997. — Vol. 4. — P. 1387.
24. Demmel U. The trace element cobalt, iron, rubidium, selenium and zinc in serum and different regions of human brain / U. Demmel, A. Hock, K. Kasperek // Folia morphol. — 1980. — Vol. 28, N 2. — P. 150–153.
25. Ebady M. Metallothioneins and other zinc-binding proteins in brain / M. Ebady // Methods Enzymol. — 1991. — N 205. — P. 363–387.
26. Elinder C.G. Biological monitoring of metals / C.G. Elinder. — Geneva: WHO, 1994. — 80 p.
27. Epileptiform activity and changes in field potential responses induced by low (Mg²⁺) in a genetic rat model of absence epilepsy / V. Armand, S. Gabriel, P. Hoffmann, U. Heinemann et al. // Brain Res. — 1998. — Vol. 803 (1–2), Aug. 24. — P. 19–26.
28. Fas-induced B cell apoptosis requires an increase in free cytosolic magnesium as an early event / M.M. Chien, K.E. Zahradka, M.K. Nevell, J.H. Freed // J. Biol.-Chem. — 1999. — Vol. 272 (11). — P. 7059–7066.
29. Frausto da Silva J.J.R. The Biological chemistry of the elements (The inorganic chemistry of life) / J.J.R. Frausto da Silva, R.J.P. Williams. — London: University of Oxford, 2001. — 574 p.
30. Fredericson C.J. Neurobiology of zinc and zinc-containing neurons / C.J. Fredericson // Int. Rev. Neurobiol. — N 31. — P. 145–238.
31. Goyer R.A. Role of helating agents for prevention, intervention and treatment of exposures to toxic metals / R.A. Goyer // Environ. Health Perspect. — 1995. — Vol. 103, N 11. — P. 1048–1052.
32. Hovdenak N. Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children / N. Hovdenak // Biol. Trace Elem. Res. — 1999. — N 67 (3). — P. 257–268.
33. Induction of nitric oxide / A.G. Estevez, J.P. Crow, J.B. Sampson, C. Reiter // Science. — 1999. — N 286. — P. 2498–2500.
34. Lech T. Value of magnesium and calcium in serum and hair of children and adolescents with neurological diseases / T. Lech, A. Garlicka // Przegl. Lek. — 2000. — Vol. 57 (7–8). — P. 378–381.
35. Linder M. Biochemistry of copper / M. Linder. — NY—London: Plenum Press, 1991. — 525 p.
36. Lozoff B. Behavior of infants with iron-deficiency anemia / B. Lozoff, N.K. Klein, E.C. Nelson // Child. Lev. — 1998. — Vol. 69 (1). — P. 24–36.
37. Lozoff B. Developmental and behavioral effects of iron deficiency anemia in infants / B. Lozoff // J. Nutr. Today. — 1988. — Vol. 33 (1). — P. 27–36.
38. Perry D.K. Zinc is a potent inhibitor of the apoptotic protease caspase-3. A novel target for zinc in the inhibition of apoptosis / D.K. Perry, M.J. Smyth, H.R. Stennicke // J. Biol. Chem. — 1997. — N 272. — P. 18530–18533.
39. Saito K. Trace elements and Neurotransmitters in the Brain under Stress / K. Saito, T. Saito. — Japan: Sapporo, 1991. — P. 131.
40. Suter P.M. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke / P.M. Suter // Nutr. Rev. — 1999. — Vol. 57. — P. 84–88.
41. Walter T. Infancy: mental and development / T. Walter // Am. J. Clin. Nutr. — 1989. — Vol. 50. — P. 655–656.
42. Zinc homeostasis in the brain of adult rats fed zinc-deficient diet / A. Takeda, A. Minami, S. Takefuta, M. Tochigi et al. // Neurosis Res. — 2001. — Vol. 63 (5). — P. 447–452.