

8. Webster K. E. Validity of the GAITRite® walkway system for the measurement of averaged and individual step parameters of gait / K. E. Webster, J. E. Wittwer, J. A. Feller // *Gait & Posture*. – 2005. – Vol. 22, № 4. – P. 317–321.
9. Hirokawa S. Normal gait characteristics under temporal and distance constraints / S. Hirokawa // *J Biomed Eng.* – 1989. – Vol. 11, № 6. – P. 449–456.
10. Полухов А. М. Межполушарная асимметрия мозга, лево- праворукость / А. М. Полухов // *Журнал практичного лікаря*. – 2000. – № 2. – С. 34-36.
11. Kang Y. Handedness and footedness in Korean college students / *Brain Cogn.* – 2000. – Vol. 43, № 1-3. – P. 268-274.
12. Effect of compensation procedures for velocity on repeatability and variability of gait parameters in normal subjects / S. Shimada, S. Kobayashi, M. Wada [et al.] // *Clinical Rehabilitation*. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 239-245.
13. Reliability of the GAITRite® walkway system for quantification of temporo-spatial parameters of gait in young and older people / H. B. Menz, M. D. Latt, A. Tiedemann [et al.] // *Gait & Posture*. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 20–25.
14. Temporal spatial parameters of gait with barefoot, bathroom slippers and military boots / D. Majumdar, P. K. Banerjee, D. Majumdar [et al.] // *Indian J Physiol Pharmacol.* – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 33–40.
15. Oberg T. Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age / T. Oberg, A. Karsznia, K. Oberg // *J Rehabil Res Dev.* – 1993. – Vol. 30, № 2. – P. 210-223.

УДК [577.1.3:546.4]:612.393

ЗМІНИ ВМІСТУ ЦИНКУ І МАГНІЮ В КЛІТИНАХ ТА ПОЗАКЛІТИННОМУ ПРОСТОРІ ВНАСЛІДОК АЛКОГОЛІЗАЦІЇ

Задорожня В. Ю., асистент, Єщенко Ю.В., к.б.н., доцент, Бовт В.Д., д.б.н., професор,
Єщенко В.А., д.м.н., професор, Григорова Н.В., к.б.н., доцент

Запорізький національний університет

В умовах алкоголізації спостерігаються зміни вмісту цинку та магнію в позаклітинному просторі та клітинах. Вживання алкоголю викликає зниження концентрації цих металів у сироватці крові на відміну від вмісту їх у клітинах, де спостерігалось накопичення цинку та магнію при гострій та зменшення їх вмісту при хронічній алкоголізації.

Ключові слова: алкоголізм, гранулоцити крові, сироватка крові, магній, цинк.

Задорожня В. Ю., Єщенко Ю.В., Бовт В.Д., Єщенко В.А., Григорова Н.В. ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИНКА И МАГНИЯ В КЛЕТКАХ И ВНЕКЛЕТОЧНОМ ПРОСТРАНСТВЕ ВСЛЕДСТВИЕ АЛКОГОЛИЗАЦИИ / Запорожский национальный университет, Украина

В условиях алкоголизации наблюдаются изменения содержания цинка и магния во внеклеточном пространстве и клетках. Употребление алкоголя вызывало снижение концентрации этих металлов в сыворотке крови в отличие от содержания их в клетках, где наблюдалось накопление цинка и магния при острой и уменьшение их содержания при хронической алкоголизации.

Ключевые слова: алкоголизм, гранулоциты крови, сыворотка крови, магний, цинк.

Zadorozhnyaya V. Y., Eshchenko Y.V., Bovt V.D., Eshchenko V.A., Grigороva N.V. ZINC AND MAGNESIUM CONTENT CHANGES IN THE CELLS AND EXTRACELLULAR SPACE IN CONDITION ALCOHOLIZATION / Zaporizhzhya national university, Ukraine

Zinc and magnesium content change were exist under alcoholization in extracellular space and the cells. The alcoholization induced reduction of these metal concentrations in serum unlike their contents in the cells, where observed zinc and magnesium accumulation under acute and ones' loss under chronic alcoholization.

Key words: alcoholism, blood granulocytes, blood granulocytes, magnesium, zinc.

ВСТУП

При дослідженні біоелементного складу крові та клітин в умовах алкоголізації привертають увагу такі біоеlementи, як цинк та магній, що беруть участь у регулюванні багатьох фізіологічних процесів. Цинк входить до складу багатьох ферментів [1], одним із яких є алкогольдегідрогеназа, що бере участь у метаболізмі етанолу в організмі [1, 2]. У сучасній літературі є дані про зменшення іонів цинку [1] та магнію [3] в організмі внаслідок дії хронічного алкоголізму. Магній регулює реакції фосфорного обміну, гліколізу, синтезу білків, жирних кислот та ліпідів, синтез та руйнування нуклеїнових кислот. Він потрібен для нормального функціонування нервової та м'язової систем [3]. Іони магнію вважаються одними з активаторів біохімічних реакцій за участю ферментів аспартат- та аланінамінотрансферази [4], які є сироватковими ферментами печінкового профілю, а також рівень їх активності відображає функціональний стан печінки [4].

Гепатоцити відіграють провідну роль у метаболізмі біоеlementів [1-3] та етанолу в організмі, але в той же час встановлено, що печінка сама страждає від гепатотоксичного впливу алкоголю [4, 5]. Біохімічним маркером систематичного вживання спиртних напоїв є певний рівень активності сироваткового ферменту печінкового профілю гаммаглутамілтрансептідази [4, 6, 7], який не змінює своєї активності при одноразовому вживанні алкоголю [8]. У літературі зазначено, що рівень активності цих ферментів печінкового профілю відображають внутрішньоклітинні процеси метаболічних порушень, пов'язаних зі станом резистентності організму та використовуються для диференційованого визначення стадій хронічного алкоголізму [4-9]. Проте, в літературі відсутні данні про взаємозв'язок змін вмісту цинку та магнію в клітинах та позаклітинному просторі внаслідок вживання алкоголю.

Метою дослідження було визначення змін вмісту цинку та магнію в клітинах крові (гранулоцитах) та позаклітинному просторі (сироватка крові) внаслідок алкоголізації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для дослідження впливу хронічної алкоголізації використовували кров хворих на алкоголізм, які знаходилися на лікуванні в Запорізькій клінічній лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги та обласному клінічному наркологічному диспансері. Перед початком дослідження біометалів у клітинах та позаклітинному просторі хворі на хронічний алкоголізм були поділені на групи відносно стадій захворювання: I стадія (20 осіб), II-III стадія (20 осіб) та III стадія (20 осіб). Розподіл хворих відбувався за результатами біохімічного аналізу сироваткових ферментів печінкового профілю аспартат-, аланінамінотрансферази (АсАТ, АлАТ) та гаммаглутамілтрансептідази (ГГТ). З отриманих даних аналізу обчислювався коефіцієнт де Рітіса (АсАТ/АлАТ). Хворі на алкоголізм III стадії склали дослідну групу.

Для дослідження впливу гострої алкоголізації використовували зразки крові 20 осіб, які знаходилися в стані гострого сп'яніння та були госпіталізовані в Запорізьку міську клінічну лікарню екстреної та швидкої медичної допомоги. Відомо, що одноразове вживання алкоголю не призводить до підвищення активності сироваткових ферментів печінкового профілю та вважається недоцільним визначення їх рівня в гострому стані алкогольного сп'яніння [8], який встановлювали за рівнем етанолу в крові. Контрольну групу складали 20 осіб-донорів із відносно умовно-задовільним станом здоров'я.

Визначення рівня активності сироваткових ферментів печінкового профілю проводили з використанням стандартних біохімічних наборів «Філісіт-Діагностика» для визначення активності цих трансаміназ у сироватці крові [10].

Оцінка ступеня алкоголізації організму проводилася за безпосереднім визначенням етанолу в крові методом газової хроматографії. При виконанні дослідів було використано алкїлінїтритний метод визначення етанолу в біологічному середовищі [11].

Клітинний цинк та магній визначали в гранулах цитоплазми гранулоцитів, оскільки лейкоцити вважаються індикаторами цинкового обміну в організмі [12, 13]. Для цього застосовували цитохімічні методи з використанням високочутливих металохромних індикаторів сульфарсазену та магнезону відповідно за запатентованими методиками [14, 15]. На препаратах наявність цинку визначали в гранулах цитоплазми зернистих лейкоцитів за помаранчевим забарвленням, наявність магнію – за червоним забарвленням. Кількісний вміст цинку та магнію в цитохімічних препаратах визначали напівкількісним методом за ступенем інтенсивності цитохімічної реакції. Інтенсивність цитохімічних реакцій оцінювали за трибальною системою [16, 17]. За один бал приймали слабопозитивну реакцію, два бали – помірну, три бали – виражену за інтенсивністю реакцію. На підставі підрахунку на 100 клітинах виводили середню величину інтенсивності реакції.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакету StatisticSoft 6,0. Перед статистичною обробкою перевіряли характер розподілу досліджуваних показників кожної з вибірок, застосовуючи критерій Шапіро-Вілка. Силу зв'язку між показниками визначали коефіцієнтом кореляції Пірсона (r).

Отримані цитохімічні дані було порівняно з результатами біохімічних досліджень із використанням стандартних наборів реактивів для визначення концентрації цинку та магнію в сироватці крові [18 – 20].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані дослідження функціонального стану печінки показали, що сироваточні ферменти печінкового профілю на початковій стадії хронічного алкоголізму мали вірогідне підвищення активності АлАТ та АсАТ в межах референтних значень. Активність ГГТ підвищилася до верхніх меж норми, а коефіцієнт де Рітіса вірогідно зменшився на 24%. Перебіг II-III стадії розвитку хронічного алкоголізму характеризувався значним підвищенням активності сироваточних ферментів: АлАТ – в 7,46 разів ($P < 0,001$), АсАТ – в 3,56 рази ($P < 0,001$), ГГТ – в 5,41 рази ($P < 0,001$) та спричинив вірогідне зниження на 50% коефіцієнту де Рітіса. На III стадії хронічного алкоголізму зберігався високий рівень активності АсАТ та АлАТ та спостерігалось зниження активності ГГТ в 3,04 рази ($P < 0,001$) відносно даних, визначених на II-III стадії алкоголізму. Отже, результати дослідження свідчать про односпрямовані зміни в сторону збільшення активності АсАТ та АлАТ і зменшення коефіцієнту де Рітіса, які прогресують на перших двох стадіях і зберігаються на III стадії хронічного алкоголізму. У той же час, ГГТ зростає на перших стадіях та суттєво знижується на останній стадії алкоголізму, тобто має коливальний характер змін.

Відомо, що при алкоголізмі гомеостаз підтримується трьома важливими потоками. Першим є згорання субстратів за участю АсАТ (катаболічний), другим – утворення глюкозо-аланінового шунту (ГАШ) та глюконеогенезу для підтримання рівня глюкози та зберігання дефіцитного азоту за участю АлАТ (анаболічний). Третій потік ґрунтується на підвищенні транспортування амінокислот за участю ГГТ (транспортний) [5, 8, 21]. При цьому підвищений рівень АсАТ при алкоголізмі вважається ознакою стимуляції мітохондрій, патологічного катаболізму та маркером активності ЦТК [22]. Збільшення активності АсАТ розглядають як інтенсифікацію шляхів згорання

токсичних метаболітів у ЦТК, а підвищення активності АлАТ вказує на посилення глюконеогенезу за рахунок утворення ГАШ [8]. Співвідношення АсАТ/АлАТ (коефіцієнт де Рітіса) є показником переключення ката- та анаболізму з «серцевого» (якщо він $>1,5$) на «печінковий» (якщо $<1,5$) варіант та навпаки [23]. Що стосується ГГТ, то він відображує обсяг тканинних резервів для подання субстратів (амінокислот) з тканин для глюконеогенезу [4]. Таке значне зростання ГГТ, яке спостерігалось нами на I стадії алкоголізму, співпадає з літературними даними [5, 8, 24 - 26], автори яких розглядають цей факт не стільки, як деструктивний процес, а ще і як адаптаційні зміни до нових вимог, які висуваються до організму. Саме тому підвищений рівень активності ГГТ пов'язують зі станом резистентності організму [8, 27], який відображає резерв метаболічної адаптації та є елементом неспецифічної адаптаційної реакції організму. На сьогодні механізм дії цієї адаптації повністю не з'ясований [21]. Відомо, що інтенсивність анаболічних процесів при алкоголізмі знижується, що спричиняє біосинтез ГГТ. Цей процес відображає функціональне напруження ферментативних систем, які реагують на такий інтоксикаційний фактор, як алкоголь.

Таким чином, патологічний стан, який спостерігається на I стадії захворювання, свідчить про незначну стимуляцію мітохондрій, помірне підвищення інтенсивності глюконеогенезу з мобілізацією тканинних резервів організму, виникнення незначного компенсаторного анаболізму на тлі переходу показника реципрокності на бік «печінкового» варіанту, про що свідчить незначне зниження коефіцієнту де Рітіса. На цій стадії захворювання зниження коефіцієнту де Рітіса вказує як на компенсаторний, так і умовно - дефіцитний характер змін («синдром заборгованості») [5, 23].

Хронічний алкоголізм на II-III стадії розвитку призвів до значного підвищення активності сироваткових ферментів печінкового профілю, що може свідчити про чималу активацію резерву метаболічної адаптації за рахунок гіперактивації мітохондрій, активації ЦТК з підвищенням інтенсивності глюконеогенезу, функціональне напруження анаболічних та катаболічних процесів на тлі утворення ГАШ. Цей стан можна віднести до стадії функціонального перенапруження загально-адаптаційного синдрому.

Отримані результати дослідження свідчать, що у осіб з хронічною алкоголізацією III стадії зберігається високий рівень активності АсАТ та АлАТ, але на цій стадії захворювання спостерігається зниження активності ГГТ порівняно з алкоголізмом II-III стадії. Рівень активності ГГТ на III стадії алкоголізму на 77% ($P < 0,001$) відрізняється від рівня активності цього ферменту на початковій стадії алкоголізму. Отже, алкоголізм як хвороба є процесом тривалим у часі, який відбувається з виснаженням компенсаторних механізмів організму. Вважається, що зниження активності ГГТ може бути одним із варіантів атрофії гепатоцитів, який свідчить про виснаження резервних механізмів організму, тобто рівня активності ГГТ стає вже недостатньо для підтримки нормальних фізіологічних процесів у організмі [23, 27].

Таким чином, зміни активності сироваткових ферментів печінкового профілю, їх дисбаланс наочно відображає рівні пристосування організму до надмірної алкоголізації таї доводять, що патофізіологічні процеси, які відбуваються внаслідок дії алкоголю, спричиняють виснаження адаптаційних можливостей організму. Таким чином, хронічна алкоголізація суттєво впливала на функціональний стан печінки, що полягало в значних змінах рівня активності сироваточних ферментів печінкового профілю, ступінь і характер яких безпосередньо залежав від тривалості вживання алкоголю. При цьому функціональний стан печінки є незадовільним, внаслідок чого детоксикуючі можливості гепатоцитів значно знижуються.

За результатами досліджень було встановлено, що гостра алкоголізація супроводжувалася підвищенням у 70 разів рівня етанолу зменшенням концентрації

цинку на 18% ($P < 0,05$), а магнію - на 20% ($P < 0,001$) відносно контрольних значень (табл. 1). Хронічна алкоголізація спричиняла також вірогідне зниження концентрацій цинку – на 62% ($P < 0,001$) та магнію – на 50% ($P < 0,001$). Звертає на себе увагу однотипність змін вмісту цинку та магнію, тобто поступове зниження їх концентрації в сироватці крові людей, які зазнали впливу гострої та хронічної алкоголізації. Такі односпрямовані зміни підтверджувалися позитивним кореляційним зв'язком вмісту магнію та цинку. Висока достовірність коефіцієнту кореляції при помірній його щільності вказує на існування певного зв'язку між змінами цих біометалів у сироватці крові при алкоголізації різної тривалості.

Таблиця 1 – Концентрація цинку та магнію в сироватці крові осіб із гострою і хронічною алкоголізацією ($\bar{X} \pm S_x$) та їх взаємозв'язок (r).

Група обстежених осіб	Концентрація цинку, мкмоль/л	Концентрація магнію, ммоль/л	r
Контроль (n = 20)	$13,0 \pm 0,93$	$1,0 \pm 0,07$	0,49
Гостра алкоголізація (n = 20)	$10,7 \pm 0,69^*$	$0,8 \pm 0,06^{***}$	0,51**
Хронічна алкоголізація (n = 20)	$4,9 \pm 0,5^{***}$	$0,50 \pm 0,05^{***}$	0,55**

Примітка: тут та далі *** $P < 0,001$; ** $P < 0,01$; * $P < 0,05$.

Отримані дані можуть бути використані для припущення щодо можливого перерозподілу цинку та магнію між клітинами та позаклітинним простором, внаслідок чого можливе накопичення обох біометалів у клітинах. Для підтвердження висунутого припущення було проведено дослідження вмісту цинку та магнію в гранулоцитах крові в умовах гострої та хронічної алкоголізації. За результатами проведеного цитохімічного дослідження встановлено, що внаслідок дії гострої алкоголізації вміст цинку в досліджуваних клітинах був більшим на 56% ($P < 0,001$), а магнію – на 22 % ($P < 0,001$) відносно контрольних значень (табл. 2). При хронічній алкоголізації, навпаки, вміст цинку в клітинах був знижений на 27 % ($P < 0,01$), магнію – на 22 % ($P < 0,001$). Високий кореляційний коефіцієнт та помірна його щільність вказує на певний, односпрямований зв'язок змін вмісту цинку та магнію в гранулоцитах крові в умовах гострої та хронічної алкоголізації.

Тобто, внаслідок дії етанолу на організм відбувається накопичення цинку та магнію в клітинах крові в гострій фазі алкоголізації та зменшення вмісту цих біометалів у фазі хронічного алкоголізму. Отримані результати цитохімічних та біохімічних досліджень вмісту цинку та магнію в клітинах та позаклітинному просторі свідчать, що гостра алкоголізація викликала різноспрямовані зміни вмісту досліджуваних елементів у гранулоцитах та сироватці крові: в клітинах накопичення вмісту цинку і магнію та протилежні зміни в сироватці крові.

Враховуючи антиоксидантні властивості та мембраностабілізуючу роль іонів цинку [1, 2, 13], накопичення його іонів у клітинах при гострій алкоголізації є показником активації адаптаційних механізмів організму щодо короткотривалого, але надлишкового (гострого) впливу етанолу. Накопичення магнію клітинами при гострій дії алкоголю можна пояснити напруженням клітинних метаболічних процесів, які також спрямовані на захист клітин від негативних впливів [3].

Таблиця 2 – Вміст цинку та магнію в гранулоцитах крові осіб при алкоголізації ($\bar{X} \pm S_x$) та їх взаємозв'язок (r).

Група обстежених осіб	Вміст, ум. од.		r
	цинку	магнію	
Контроль (n=18)	0,9 ± 0,04	0,9 ± 0,07	0,53
Гостра алкоголізація (n=18)	1,4 ± 0,07**	1,1 ± 0,06***	0,51
Хронічна алкоголізація (n=20)	0,6 ± 0,05***	0,4 ± 0,03***	0,50

У той же час, в умовах хронічної алкоголізації зміни вмісту цинку та магнію як у клітинах так і позаклітинному просторі відбувалися в одному напрямку, тобто спостерігалось зменшення вмісту досліджуваних металів у обох середовищах дослідження. Враховуючи, що хронічна алкоголізація виснажує компенсаторні можливості організму, а зниження вмісту цинку в клітинах є індикатором цього негативного стану.

Зниження вмісту цинку та магнію в умовах хронічної алкоголізації пов'язано з ушкодженням печінки алкоголем, яка забезпечує адекватний мікроелементний обмін [1], а також є органом, який його депонує [1]. В умовах довготривалого вживання алкоголю печінка зазнає гепатотоксичної дії алкоголю [4-6], що і може призводити до таких змін вмісту біометалів у клітинах крові та позаклітинному просторі, які ми спостерігали.

Встановлено, що етанол має мембранотропну та органотропну дію [28]. Вживання етанолу є надмірним навантаженням та потенційною загрозою для клітин організму, внаслідок чого відбувається стресовий вплив на організм [4, 29]. Враховуючи концепцію стресу Г. Сельє [30] гостру алкоголізацію можна розглядати як I стадію (стадію напруги) загального адаптаційного синдрому. В умовах цієї стадії відбувається накопичення в клітинах крові цинку та магнію, що можливо є показником напруження захисних клітинних механізмів спрямування на підтримання гомеостазу, який порушується вживанням алкоголю.

Багаторазове, довготривале (хронічне) вживання алкоголю на тлі зменшення активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [28-30] викликає зниження вмісту цинку та магнію як у клітинах так і позаклітинному просторі. Таким чином, згідно з концепцією стресу хронічний алкоголізм можна віднести до стадії виснаження, для якої притаманне зниження всіх адаптаційних механізмів, а нестача цинку та магнію в клітинах внаслідок хронічної алкоголізації є однією з ознак виснаження захисних можливостей організму. Таким чином, встановлені зміни вмісту цинку та магнію в клітинах можна віднести до ознак неспецифічного адаптаційного синдрому клітинної системи.

Виходячи з аналізу цитохімічних та біохімічних досліджень можна вважати, що зміни вмісту біометалів у людей при гострій алкоголізації відбуваються внаслідок функціональних перебудов і перерозподілу металів між клітинами та позаклітинним простором та можуть відображати напруження резервних можливостей організму. У той же час зміни вмісту цинку та магнію в умовах хронічної алкоголізації відбуваються на тлі суттєвих глибоких змін у функціонуванні печінки. Перспективним є визначення

змін вмісту інших есенціальних елементів у клітинах та позаклітинному просторі, а також встановлення зв'язок між змінами вмісту цинку та інших біометалів.

ВИСНОВКИ

1. Гостра алкоголізація в клітинах крові викликала вірогідне підвищення вмісту цинку та магнію на 56 % і 22 % відповідно. В сироватці крові спостерігалось вірогідне зниження вмісту цинку на 18 % та магнію на 20 %.
2. В умовах хронічної алкоголізації в гранулоцитах крові встановлено вірогідне зниження цинку та магнію на 33% і 56 % відповідно. В сироватці крові визначено зниження концентрації цинку на 62 % ($P < 0,001$) та магнію на 50% ($P < 0,001$).
3. В клітинах та в позаклітинному просторі зміни вмісту цинку відбувалися в одному напрямку зі змінами вмісту магнію незалежно від тривалості алкоголізації. Внаслідок дії гострої алкоголізації в гранулоцитах крові зміни вмісту цинку та магнію мали протилежний характер порівняно з хронічною алкоголізацією. У сироватці крові встановленні односпрямованні зміни вмісту біоелементів як при гострій так і при хронічній алкоголізації.
4. Встановленні зміни вмісту цинку та магнію в клітинах є одною з ознак неспецифічного адаптаційного синдрому клітинної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Vallee B.L. Zinc coordination, function and structure of zinc enzymes and other proteins / B.L.Vallee, D.S. Auld // Biochemistry. – 1980. – Vol. 19. – P. 5647-5659.
3. Чекман И.С. Магний в медицине / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Л. Миколай. – Кишинев, 1992. - 230с.
4. Чернобровкина Т.В. Энзимопатии при алкоголизме / Т.В. Чернобровкина – К.: Здоровье, 1992. – 312 с
5. Рослый И.М. Биохимия и алкоголизм (I): метаболические процессы при алкоголизме / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.Р. Агаронов В.Р. [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. - № 3. – С. 70 – 79
6. Чернобровкина Т.В. Биохимические методы диагностики алкоголизма / Т.В. Чернобровкина, Б.М. Кершенгольц, В.Г. Алексеев, [и др.] // Лабораторное дело. – 1986. - №9. – С. 523 – 525.
7. Chick J. Mean sell volume and gammaglutamyltranspeptidase as marker of drinking in working men / J. Chick, N. Kreitman, M. Plaut // Lancet. – 1981. – Vol.1. – P. 1245 – 1251.
8. Рослый И.М. Биохимия и алкоголизм (IV): типовые клинко-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации. / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, В.Р. Агаронов, Ю.А. Рожкова, Ю.А. Шуляк // Вопросы наркологии. – 2004. - №5. – С. 46 – 56.
9. Reding P.R. Biochemical markers in alcoholism / P.R. Reding, J. Thys, T. Dehayser // Acta gastroent. Beld. – 1980. – Vol. 43. – P. 131 – 138.
10. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Деликторская, Р.П. Золотницкая [и др.]; под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368с.
11. Методические указания № 06-14/33-14. «Медицинское освидетельствование для установления факта употребления алкоголя и состояния опьянения» от 01.09. 1988г.

12. Prasad A.S. Neutrophil zinc: an indicator of zinc status in man / A.S. Prasad // Trans. Assoc. Amer. Physicians. – 1982. – V.95. – P. 165 – 176.
13. Wellinghausen N. The significance of zinc for leukocyte biology / N. Wellinghausen, L. Rink // J. Leukoc. Biol. – 1998. – V.64, № 5. – P. 571 – 577
14. Патент 30461 Україна, МПК G01N 1/28. Спосіб визначення цинку в гранулоцитах крові / Н.В. Григорова, Ю.В. Єщенко, В.Д. Бовт, В.А. Єщенко; Запорізький державний університет. - № u200712551; Опубл. 25.02.2008; Бюл. №2. – 2с.
15. Патент 27576 Україна, МПК G 01N 33/48. Спосіб визначення магнію в гранулоцитах крові / Н. В. Григорова, Ю. В. Єщенко, В. Д. Бовт, В. А. Єщенко; Запорізький державний університет. - № u200706133; Опубл. 12.11.2007; Бюл. № 8. – 2 с.
16. Соколовский В.В. Гистохимические исследования в токсикологии / Соколовский В.В. - Л.: Медицина, 1971. – 176 с.
17. Хейхоу Ф. Гематологическая цитохимия / Ф. Хейхоу, Д. Кваглино – М.: Медицина, 1983. – 319 с.
18. Makino T. Definition of zinc in blood / T. Makino, M. Saito, D. Horiguchi, K. Kina // Clinica Chimica Acta. – 1982. - № 120. – P. 127 – 135.
19. Thomas L. Clinical laboratory diagnosis / L. Thomas // Frankfurt: Verlagsgesellschaft, 1998. – 1727 p.
20. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камишников – Минск: Беларусь, 1976. – 312 с. – (Пособие для врачей-лаборантов).
21. Горюшкин И.И. Возможные механизмы увеличения активностей некоторых трансфераз при алкоголизме / И.И. Горюшкин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2002. - №7. – С. 66-69.
22. Чернобровкина Т.В. Биохимические методы диагностики алкоголизма / Т.В. Чернобровкина, Б.М. Кершенгольц, В.Г. Алексеев, В.Г. Зольников, В.Л. Александров // Лабораторное дело. – 1986. - №9. – С. 523 – 525.
23. Рослый И.М. Биохимия и алкоголизм (II): Биохимические показатели при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме / И.М. Рослый, С.В. Абрамов, Р.Р. Ахметов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2003. - №3. – С. 69-78.
24. Батунер Л.С. Активность гамма-глутамилтрансферазы как тест диагностики хронического алкоголизма / Л.С. Батунер, Р.А. Рамазанов, И.А. Сытинский // Лабораторное дело. – 1984. - №1. – С. 235.
25. Пятницкая И.Н. Энзимодиагностические критерии алкоголизма / И.Н. Пятницкая, Т.В. Чернобровкина, И.И. Горюшкин // Журнал неврологии и психиатрии. – 1985. – Т. 85, Вып. 7. – С. 1051 - 1053.
26. Teschke R. Alcohol liver disease associated with increased gamma-glutamyltransferase activities in serum and liver / R. Teschke, J. Ranen, M. Nenebein // Adv. Exp. Med. Biol. – 1980. – Vol. 132. – P. 647 – 654.
27. Reding P.R. Biochemical markers in alcoholism / P.R. Reding, J. Thys, T. Dehayser // Acta gastroent. Beld. – 1980. – Vol.43. – P. 131 – 138.
28. Буров Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю.В. Буров, Ведерникова Н.Н. – М., 1985. – 239 с.
29. Никонов В.В. Стресс: Современный патофизиологический подход к лечению / В.В. Никонов – Харьков: Консул, 2002. – 240 с.
30. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье – М.: Медгиз, 1960. – 245 с.