

ANNA WACHNIK

FIZJOLOGICZNA ROLA MIEDZI I JEJ ZNACZENIE W ŻYWIENIU

CZĘŚĆ II. UDZIAŁ MIEDZI W BUDOWIE ENZYMÓW I CZYNNIKI
WPLYWAJĄCE NA STAN ODŻYWIENIA ORGANIZMU MIEDZIĄZ Zakładu Żywienia Instytutu Matki i Dziecka
Kierownik: prof. dr hab. n. med. W. Szotowa*Podano przegląd enzymów miedziozależnych oraz czynników anty-
odżywczych modyfikujących stan odżywienia organizmu miedzią.*

Wiele białek tkankowych posiada zdolność formowania kompleksów z miedzią, w których jest ona częścią struktury molekularnej o charakterystycznej proporcji pomiędzy cząsteczkami białek, a atomami związanej miedzi. Białka te określane są mianem metaloprotein i pełnią funkcje enzymatyczne [37]. Zalicza się do nich: ceruloplazminę, dysmutazę nadtlenkową, oksydazę cytochromową i aminową, tyrozinazę, hydroksylazę n-dopaminową i inne [34, 37, 42, 43]. Inną ważną metaloproteiną jest metalotioneina nie wykazująca właściwości enzymatycznych, lecz zdolna do wiązania miedzi i innych mikroelementów. Niektóre tkankowe oksydazy wykazują zależność od miedzi, na przykład: oksydazy difenoli oraz oksydazy diamin [37].

Ceruloplazmina (EC. 1.16.3.1) jest białkiem wielofunkcyjnym. Służy między innymi do mobilizacji żelaza osocza, bierze udział w transporcie miedzi i przekazywaniu jej na cytochrom c i inne białka zawierające miedź, ma również zdolność utleniania naturalnie występujących substancji jak serotonina, melanina, adrenalina i noradrenalina, przez co odgrywa rolę w regulowaniu poziomu amin biogennych i innych. Ceruloplazmina zawiera około 93% miedzi osocza. Miejscem syntezy ceruloplazminy są mikrosomy wątroby. Wyżej wspomniane mobilizowanie żelaza osocza polega na utlenianiu jonów żelaza poprzez aktywność ferrokso-dacyjną ceruloplazminy. Pozwala to Fe^{+3} łączyć się z apotransferyną, która transportuje żelazo z miejsc jego magazynowania w wątrobie, systemie reticuloendotelialnym i jelicie do szpiku kostnego. Wynikiem obniżonego poziomu ceruloplazminy jest nieprawidłowy transport żelaza, co może objawiać się anemią hypochromatyczną, zanikającą po podaniu dostępną miedzi, a nie żelaza [35, 34, 37, 53]. Do białek zawierających miedź zaliczana jest też dysmutaza nadtlenkowa (EC. 1.15.1.1.). Rolą tego enzymu jest „oczyszczanie” organizmu z wolnych rodników powstających podczas reakcji utleniania i redukcji. Występowanie wolnego rodnika O^{-2} jest zjawiskiem bardzo niekorzystnym dla komórek metabolizujących tlen. Dysmutaza nadtlenkowa (nazywana erytrokuperiną, ponieważ po raz pierwszy została wyizolowana z erytrocytów), katalizuje reakcję dysmutacji rodników O^{-2} [34, 37]. Innym miedzioenzymem jest oksydaza cytochromowa (EC. 1.9.3.1), obecna we wszystkich komórkach organizmu. Jest ona odpowiedzialna za wprowadzenie tlenu w łańcuch od-

dechowy produkujący energię dla syntez biochemicznych oraz dla zapewnienia energii w celu utrzymania prawidłowej aktywności fizycznej organizmu. Jest enzymem podstawowym dla życia. Spadek jego aktywności uważany jest za główną przyczynę nieprawidłowości funkcjonowania układu nerwowego i serca. W późniejszych stadiach deficytu miedzi mogą wystąpić zaburzenia neurologiczne jak: hypotonia, i opóźnienie psychomotoryczne, które najogólniej rzecz biorąc powodowane są obniżonym poziomem aktywności oksydazy cytochromowej [34, 37, 47, 48].

W grupie miedziozależnych oksydaz znajduje się oksydaza lizylova. Główną jej funkcją jest kataliza oksydacyjnej dezaminacji grup aminowych lizyny i hydroksylizyny peptydowej. Reakcja ta początkuje krzyżowanie wiązań niedojrzałej elastyny i kolagenu do stabilnej postaci wiązań poprzecznych desmozyny i izodesmozyny. Obniżenie aktywności tego enzymu powoduje zaburzenia elastyczności ścian naczyń, kości i ścięgien. Objawami tego są obserwowane w eksperymentalnych deficytach miedzi u zwierząt, zmiany w systemie naczyniowym: wylewy podskórne i wewnętrzne z pękniętymi naczyniami, wylewy do worka osierdziowego połączone nieraz z pęknięciem przedsionka [23, 25, 28, 34, 37, 42]. Odpowiedzialnością za zmiany dotyczące elastyny i kolagenu obarcza się również miedziozależną oksydazę askorbinianową (EC. 1.10.3.3). Przy deficycie Cu obserwuje się spadek aktywności tego enzymu. Efektem tego jest powstanie w kościach zmian, podobnych do skorbutu. W obrazie Rtg w okolicy przysad kości długich, można obserwować wklęsnięcia i wypukłości: mogą występować złamania przynasadowe kości długich, a także złamania spontaniczne (szczególnie żeber). Występuje osteoporoza z poszerzeniem chrząstek nasadowych [35].

Enzym tyrozynaza (fenolooksydaza) (EC. 1.14.18.1) reprezentuje miedzioproteidy katalizujące reakcję przekształcania tyrozyny w melaninę. Obniżona produkcja z tyrozyny melanin jest odpowiedzialna za ubytki pigmentacji włosów u zwierząt z deficytem miedzi i u dzieci z chorobą *Mankes'a*. Błądność oraz osłabiona pigmentacja skóry tłumaczone są obniżeniem aktywności tyrozynazy koniecznej do produkcji melaniny [34, 37].

Do enzymów miedziozależnych, najprawdopodobniej nie zawierających w swojej budowie miedzi, należy lipaza lipoproteinowa (EC. 3.1.1.34). Istnieją sugestie, że miedź jest wymagana w układzie kompleksu aktywatora tego enzymu. Lipaza ta nazywana jest „czynnikiem czyszczącym krwi” i wpływa aktywnie na katabolizm trójglicerydów w osoczu krwi [30]. Istnieją hipotezy przypisujące podwyższenie poziomu cholesterolu w surowicy krwi, spożywaniu diety deficytowej w miedź.

Inne enzymy, np. dopamino-beta-hydroksylaza (EC. 1.14.17.1), odpowiedzialna za katalizowanie konwersji dopaminy do noradrenaliny, czy oksydazy mono- i diraminowej (EC. 1.4.3.4 i EC. 1.4.3.6), służące do dezaminacji noradrenaliny, serotoniny i histaminy, zawierają miedź lub są miedziozależne [37, 44].

Białkiem niemyzmatycznym, wcześniej wspomnianym jest metalotioneina. Zawiera ona dużo grup sulfhydrylowych, poprzez które wiąże miedź, tworząc merkaptidy. Odpowiada ona za prawidłowość magazynowania i uwalniania miedzi. Istnieje hipoteza, że w chorobie *Wilsona* przyczyną nadmiernego gromadzenia miedzi w wątrobie może być występowanie w organizmie białka podobnego do metalotioneiny. Białko to posiada czterokrotnie większe powinowactwo do Cu w stosunku do me-

talotioneiny oraz powoduje zaburzenia wydalania miedzi z organizmu. [37].

Uważa się, że miedź, poza udziałem w transporcie żelaza, jest również konieczna dla zapewnienia prawidłowego transportu jodu do tarczycy. Istnieją sugestie, że w obszarach, w których nie stwierdza się niedoborów jodu (np. depresja Holandii), występują przypadki tzw. wola endemicznego, których przyczyną są niedobory miedzi [12].

Wymienione wyżej właściwości miedzioprotein wskazuja na niezbędność miedzi dla prawidłowego „oczyszczania” organizmu z nadmiarów wolnych rodników, amin biogennych, trójglicerydów oraz dla zachowania prawidłowej syntezy hemoglobiny, elastyny, kolagenu, hormonów tarczycy jak również dla zapewnienia powstającej w łańcuchu oddechowym energii koniecznej dla syntezy biochemicznych i aktywności fizycznej.

Aby zachować prawidłową homeostazę miedzi w organizmie należy spożywać określoną jej ilość w diecie. Mertz ustalił terminologię dotyczącą zapotrzebowania człowieka na pierwiastki śladowe [37].

I tak według Merta:

— zalecane dzienne spożycie RDA (*recommended daily allowances*) określa ilość składnika pokarmowego, którą każda osoba w zdrowej populacji musi spożyć aby zapewnić umiarkowane zabezpieczenie potrzeb fizjologicznych. Określenie to jest najczęściej używane w praktyce żywieniowej. RDA jest różne w różnych grupach wieku.

Światowa Organizacja Zdrowia od 1973 roku zaleca [37]:

- dla niemowląt i małych dzieci 0,08 mg Cu/kg m.c./dzień,
- dla dzieci starszych 0,04 mg/kg/dzień,
- dla dzieci i młodzieży dojrzewającej 2,5 mg/dzień,
- dla dorosłych 2,0 mg/dzień,
- dla kobiet ciężarnych 2,2 mg/dzień.

Zawartość miedzi w pożywieniu zmniejsza się wyraźnie w ciągu ostatnich 10 lat. Niedostateczna podaż tego pierwiastka w dietach wynika bądź z niskiej zawartości Cu w surowcach, używanych do produkcji żywności, bądź z zanieczyszczeń wody, wiążących miedź w związki, z których nie może być wykorzystana z pożywienia [13, 49, 51].

Obserwowany jest znaczny spadek poziomu miedzi w roślinach zielonych, a wtórnie w mięsie zwierząt i wątrobie, uważanych dotychczas za najbogatsze źródło miedzi. Prawdopodobnie jest to skutek postępującego wyjałowienia gleb i jednostronnego nawożenia azotanowego, które powoduje wyparcie mikroelementów z roślin [2, 3, 7, 51].

Obecnie wśród różnych stosowanych środków ochrony roślin znajdują się karbaminiany, posiadające własności chelatujące w stosunku do wielu mikroelementów, również do miedzi [49]. Wiążą one miedź uniemożliwiając wykorzystanie jej poprzez organizm. Podobne właściwości wiązania miedzi mają urochromy, produkty przemiany barwników krwi i moczu człowieka i zwierząt. Dostają się one do organizmu jako składniki zanieczyszczonej wody. Gajewski badał skażenie tymi substancjami wody powierzchniowej okolic Warszawy i stwierdził, że sięga ono aż 12,2 mg/l, wielokrotnie przekraczając wartości dopuszczalne. W warszawskiej wodociągowej najwyższe stężenie urochromów wynosiło 4,62 mg/l, przy niskim stanie wody w Wiśle, prawie dwukrotnie przekraczając dopuszczalną wartość 2,5 mg/l [13].

Poza wymienionymi substancjami, wchłanianie miedzi utrudniają również: DDT, naturalne substancje antyodżywcze np. kwas szczawiowy, frakcje błonnika i niektóre stabilizatory żywności. Wzajemne stosunki

ilościowe pomiędzy pierwiastkami mineralnymi mają również wpływ na wykorzystanie miedzi z pożywienia [49]. Podobnie jak istnieje synergizm pomiędzy pierwiastkami np. synergizm żelaza i miedzi, istnieją również antagonizmy pomiędzy niektórymi pierwiastkami, powodujące, że nadmiar np. cynku czy molibdenu może wpływać na zahamowanie absorpcji miedzi. Skorkowska-Zieleniewska badając absorpcję Fe, w zależności od dawki miedzi sugeruje istnienie mechanizmu, w którym żelazo absorbowane jest lepiej obok fizjologicznej dawki miedzi [46, 47, 48, 50]. Mimo tak znacznego synergizmu pomiędzy żelazem a miedzią, zaznaczonego przez wielu autorów, z prac Rodmana wynika, że duży dodatek żelaza w mieszance mlecznej prowadzi do zaburzeń wchłaniania miedzi, czego rezultatem mogą być deficyty omawianego mikroelementu [45]. Poza tym notuje się doniesienia o antagonizmie: Cynk — miedź, molibden — miedź, fosfor — miedź [1, 9, 26, 40]. Badania Fischera sugerują, że cynk indukuje syntezę wiążących miedź cząsteczek, prawdopodobnie metalotionein, w komórkach śluzówki. Wiążą one miedź z pożywienia uniemożliwiając transport śluzówkowy. Ten mechanizm może powodować obniżenie absorpcji Cu przy wysokiej podaży Zn w diecie [9].

Nederbragt prowadząc doświadczenia na szczurach wysunął wniosek, że u szczurów *in vivo* może być tworzony Cu-thiomolibdenian. Związek ten nie może być wchłonięty, jeśli tworzony jest w przewodzie pokarmowym, a to powoduje zaburzenie absorpcji miedzi przy obecności molibdenianu w diecie [40]. Bour w badaniach przyswajalności miedzi stwierdził, że niektóre fosforany powodują znaczne obniżenie retencji miedzi [1].

Wzbogacanie w miedź modyfikowanych mieszanek mlecznych, stosowane w wielu krajach, wydaje się być godnym rozpatrzenia. Trzeba by jednak tutaj rozwinąć badania dotyczące:

— postaci, w której miedź miała być dodana (tlenek, siarczan, glukonian),

— dawki miedzi (wielkość suplementu),

— wieku niemowlęcia, w którym należałoby rozpocząć wzbogacanie mieszanek sproszkowanych.

W badaniach nad niedoborami miedzi istotne jest dobranie odpowiednich metod diagnostycznych. Szczególnie istotne jest wykrywanie niedoborów utajonych. W Polsce, wzorem innych krajów, coraz bardziej docenianym materiałem są włosy. Wiele prac wskazuje na istnienie korelacji pomiędzy zasobami miedzi w wątrobie, a jej poziomem we włosach [6, 16, 27, 33, 38, 57]. Sugestie te zasługują na dalsze wdrażanie do praktyki, tym bardziej, że obniżenie poziomu miedzi w surowicy występuje przy bardzo zaawansowanych deficytach tego pierwiastka i nie jest dobrym wskaźnikiem oceny tego stanu.

Pomimo tak posuniętych badań metabolizmu miedzi, wiele problemów dotyczących roli tego pierwiastka pozostaje otwartych i wymaga wyjaśnienia.

А. Вахник

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕДИ И ЕЙ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПИТАНИЯ

Ч. II. Участие меди в строении ферментов и факторы влияющие на состояние питания организма медью

Резюме

Представлено участие меди в строении и действии следующих ферментов: церулоплазмينا (ЕС. 1.16.3.1), свёрхокисительной дисмутазы (ЕС. 1.15.1.1), ци-

тохромоксидазы (EC. 1.9.3.1), аскорбиновой оксидазы (EC. 1.10.3.3), тирозиназы (EC. 1.14.18.1), допамин-бета-гидроксилазы (EC. 1.14.17.1) а также оксидазы моно- и двуаминовых (EC. 4.3.4) и (EC. 1.4.3.6) и других.

Указано необходимость меди для процессов нейтрализации в организме избытков свободных радикалов, биогенных аминов и триглицеридов, а также доказано роль меди в правильном синтезе гемоглобина, эластина, коллагена, гормонов щитовидной железы а также в ферментивных процессах.

A. Wachnik

PHYSIOLOGICAL ROLE OF COPPER AND ITS IMPORTANCE IN NUTRITION

Part II. The participation of copper in the structure of enzymes and factors affecting the status of copper supply to the organism

Summary

The participation of copper in the structure and functions of the following enzymes is described: ceruloplasmin (EC.1.16.3.1.), peroxide dysmutase (EC.1.15.1.1.), cytochrome oxidase (EC 1.9.3.1.), ascorbic oxidase (EC 1.10.3.3.), tyrosinase (EC 1.14.18.1.), dopamine beta-hydroxylase (EC.1.14.17.1.), and monoamine and diamine oxidases (EC.1.4.3.4. and EC.1.4.3m6). and other enzymes.

The indispensability of copper is stressed in the processes of detoxication of the organisms from excess of free radicals, biogenic amines and triglycerides and the role of copper is discussed in the normal synthesis of haemoglobin, elastin, collagen, thyroid hormones and in energy-yielding processes.

PIŚMIENICTWO

1. Bour N. J., Soullier B. A., Zemel M. B.: Effect of level and form of phosphorus and level of calcium intake on zinc, iron, copper bioavailability in man. Nutr. Res. 1984, 4, 371—379. — 2. Brzozowska B., Zawadzka T.: Metoda AAS oznaczania ołowiu, kadmu, cynku i miedzi w niektórych produktach mięsnych. Roczniki PZH 1981, 32, 323—326. — 3. Brzozowska B., Zawadzka T.: Metoda AAS oznaczania ołowiu, kadmu, cynku i miedzi w niektórych produktach warzywnych. Roczniki PZH 1981, 32, 9—15. — 4. Cordano A., Graham G. G.: Copper deficiency complicating severe chronic intestinal malabsorption. Pediatrics. 1966, 38, 596. — 5. Drews L. M., Kies C., Fox H. M.: Effect of dietary fiber on copper, zinc, and magnesium utilization by adolescent boys. Am. J. Clin. Nutr. 1979, 32, 1893. — 6. Eads E. A., Lambdin C. E.: A survey of trace metals in human hair. Envir. Aes. 1973, 6, 247—252. — 7. Falandysz J., Centkowska D., Lorenc-Biała H.: Zawartość ołowiu, kadmu, arsenu, miedzi, cynku, żelaza i manganu w mięśniach zwierząt rzeźnych. Cz. II Tkanka mięśniowa bydła. 1975—1983. Roczniki PZH 1985, 36, 22—27. — 8. Finley E. B., Cerklewski F. L.: Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young adult men. Am. J. Cl. Nutr. 1983, 37, 553. — 9. Fischer P.W.F., Giroux A., L'Abbe M. R.: The effect of dietary zinc on intestinal copper absorption. Am. J. Cl. Nutr. 1981, 34, 1670—1675. — 10. Friel J. K., Gibson R. S., Balassa Watts J. L.: A comparison of the zinc copper, and magnesium status of very low birth weight pre-term and full-term infants during the first twelve months. Acta Paed. Scand. 1984, 73, 596.
11. Gajewska J., Nabrzyński M.: Zawartość wybranych metali śladowych w codziennym pożywieniu dorosłych i dzieci. Bromat. Chem. Toksykol. 1968, 1, 315. — 12. Gajewski S.: Przyczyny powstawania woła endemicznego w świetle współczesnych poglądów. Bromat. Chem. Toksykol. I (1) 1968, 145—150. — 13. Gajewski S.: Występowanie urochromów w wodach powierzchniowych oraz ich stężenie w warszawskiej wodzie wodociągowej. Bromat. Chem. Toksykol. I (1), 1968, 151—158. — 14. Goel R., Misra P. K.: Plasma copper in foetal malnutrition. Acta Paed. Scand. 1982, 71, 421. — 15. Gregorio P., Siracusano C., Toscana G.: Iron, copper, zinc, magnesium and manganese in foods for infants during the first year of life. Formula feeds. Igiene Moderna 1982, 77, 801. — 16. Hambidge K. M.: Increase in hair copper concentration with increasing distance from the scalp. Am. J. Clin. Nutr. 1973, 26, 1212—1215. — 17. Hatano S., Aihara K. i wsp.: Trace elements (Cu, Zn, Mn, Se) in plasma and erythrocytes in relation to dietary intake during infancy. J. Ped. Gastroenterology and Nutr. 1985, 4, 87. — 18. Higashi A.,

Ikedo T., Uehara I i wsp.: Effect of low content zinc and copper formula on infant nutrition. Eur. J. Ped. 1982, 138, 237. — 19. *Higashi A., Ikeda T., Uehara I* i wsp.: Essential trace elements in human milk and humanized milks. Jap. J. Ped. 1980, 33, 2239. — 20. *Hillman L. S.*: Serum copper concentration in premature and SGA infants. Ped. Res. 1979, 13, 400.

21. *Hillman L. S., Martin L., Fiore B.*: Effects of oral copper supplementation on serum copper and ceruloplasmin concentrations in premature infant nutrition. J. Ped. 1981, 98, 311. — 22. *Holden J. M., Wolf W. R., Mertz W.*: Zinc and copper in self — selected diets. J. Am. Diet. Ass. 1979, 75, 23. — 23. *Kadar A.*: The elastic fiber normal and pathological conditions in the arteries. Jena 1979. V.E.B. *Fischer G.* Vlg 8° s. 130 Experimentelle Pathologie Suppl. 5. — 24. *Kapucińska A., Gutkowska J., Zalewski T.*: Zachowanie się ceruloplazminy w celiakii u dzieci. Ped. Pol. 1980, LV 1019. — 25. *Kinkaid S. A., Carlton W. W.*: Experimental copper in laboratory mice. Lab. Animal Sci., 1982, 32, 491. — 26. *Klevay L. M.*: Coronary heart disease: zinc/copper hypothesis. Am. J. Clin. Nutr. 1975, 28, 764—774. — 27. *Klevay L. M.*: Hair as abioopsy material 6. Hair copper as an index of copper in heart and kidneys of rats. Nutr. Rep. Inter. 1981, 23, 371—376. — 28. *Kopp S. J., Klevay L. M., Feliksik J. M.*: Physiological and metabolic characterization of a cardiomyopathy induced by chronic copper deficiency. Am. J. Physiol. 1983, 245, H855—H866. — 29. *Koksal O.* i wsp.: Some trace element contents of breast milk in Turkey. Prog. Clin. Biol. Res. 1982, 129, 227. — 50. *Lau B.W.C., Klevay L. M.*: Postheparin plasma lipoprotein lipase in copper-deficient rats. J. Nutr. 1982, 112, 928—933.

31. *Leditan A.A.O., Ette S. J.*: Plasma zinc and copper levels during acute phase of protein — energy malnutrition (PEM) and after recovery. Trop. Geogr. Med. 1982, 34, 774. — 32. *Lockitch G., Godolphin W., Pendray M. R.* i wsp.: Serum zinc, copper, retinolbinding protein prealbumin and ceruloplasmin concentrations in infants receiving intravenous zinc and copper supplementation. J. Ped. 1983, 102, 304. — 33. *MacDonald L. D., Gibson R. S., Miles J. E.*: Changes in hair zinc and copper concentration of breast fed and bottle fed infants during the firsts six months. Acta Ped. Scand 1982, 71, 785—789. — 34. *Machoy Z., Dąbkowska E., Ferlas E.*: Miedź i miedzioenzymy. Pol. Tyg. Lek. 1984, XXXIX, 527—530. — 35. *Mandelson R. A., Bryan H. H., Anderson G. H.*: Trace mineral balances in preterm infants fed their own mother's milk. J. Ped. Gastroenterology and Nutr. 1983, 2, 256. — 36. *Masiak M., Skowron S., Owczarek H.* i wsp.: Serum levels of certain trace elements (Cu, Au, Mn) in healthy subject (Part I) Neutron activation analysis. Acta Physiol. Pol. 1981, 32, 537. — 37. *Mason K. E.*: A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. J. Nutr. 1979, 109, 1979—2066. — 38. *Matsuda I., Higashi A., Ikeda T.* i wsp.: Effects of zinc and copper content of formulas on growth and on growth and on the concentration of zinc and copper in serum and hair. J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 1984, 3, 421—425. — 39. *Naveh Y., Hazani A., Berant M.*: Copper deficiency with cow's milk diet. Ped. USA 1981, 68, 397. — 40. *Nederbragt H.*: Changes in the distribution of copper and molybdenum after molybdenum administration and subsequent additional oral or intraperitoneal copper administration to rats. Brit. J. Nutr. 1982, 48, 353—364.

41. *Nishi Y., Hatano S., Tanaka Y.* i wsp.: Copper deficiency in a Japanese infant on milk formula. Acta Paed. Jap. 1981, 23, 124. — 42. *Opdahl W., Zeronian H., Ellison M.* i wsp.: Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon. J. Nutr. 1982, 112, 708. — 43. *Paynter D. J., Moir R. J., Underwood E. J.*: Changes in activity of the Zn-Cu superoxide dismutase enzyme in tissues of the rat with changes in dietary copper. J. Nutr. 1979, 109, 1570—1576. — 44. *Prohaska J. R., Smith T. L.*: Effect of dietary or genetic copper deficiency on brain catecholamines, trace metals and enzymes in mice and rats. J. Nutr. 1982, 112, 1706—1717. — 45. *Rodman J.*: Copper deficiency in a premature infant fed on iron-fortified formula. New. Eng. J. Med. 1972, 286, 109—110. — 46. *Skorkowska-Zieleniewska J.*: Biochemiczne efekty pożywienia ze stopniową zawartością miedzi i żelaza. Zeszyty naukowe SGGW-AR Technol. Rolno-spożywcza W-wa 1968, 5, 59—65. — 47. *Skorkowska-Zieleniewska J.*: Synergizm żelaza i miedzi w organizmie. Postępy Bioch. 1971, 17, 473—482. — 49. *Skorkowska-Zieleniewska J.*: Żywieniowo-toksykologiczna etiologia niedoborów niektórych składników mineralnych. Bromat. Chem. Toksykol. 1972, V, 137 — 140. — 50. *Skorkowska-Zieleniewska J.*: Biosynteza hemoglobiny i wysycenie tkankowe miedzią i żelazem przy zróżnicowanym spożyciu tych pierwiastków. Roczniki PZH 1984, XXXV, 525—531.

51. *Skorkowska-Zieleniewska J., Rudzka-Kańtoch Z., Szotowa W.* i wsp.: Biochemiczna ocena gospodarki miedzią u niemowląt, dzieci i dorosłych. I. Bilanse

metaboliczne miedzi. Roczniki PZH 1984, XXXV, 405—410. — 52. *Trzebska-Jeske I., Rutkowska U.*: Wartość odżywcza całodziennych racji pokarmowych młodzieży żywionej w internatach. Część III. Zawartość miedzi, cynku i manganu. Roczniki PZH 1982, 33, 255. — 53. *Underwood E.*: Trace elements in human and animal nutrition, wyd. 4. Acad. Press, New York 1977. — 54. *Watkins J. B.*: Nutrition in pediatrics. Basic Science and Clinical Application 1985, Little Brown and Co. Ed. Walker W. A. — 55. *Williams D. M.*: Racial difference of hemoglobin concentrations measurements of iron, copper and zinc. Am. J. Clin. Nutr. 1981, 34, 1694. — 56. *Wilson J. F., Lahey M. E.*: Failure to induce dietary deficiency of copper in premature infants. Ped. 1960, 25, 40. — 57. *Vir S. C., Love A. H. G. Thompson W.*: Serum and hair concentration of copper during pregnancy. Am. J. Clin. Nutr. 1981, 34, 2382—2388. — 58. *Vuori E., Kuitunen P.*: The concentration of copper and zinc in human milk. Acta Paed. Scand. 1979, 68, 33. — 59. *Vuori E., Mäkinen S. M., Karä R.* i wsp.: The effects of dietary intakes of copper, iron, manganese and zinc on trace elements content of human milk. Am. J. Clin. Nutr. 1980, 33, 227. — 60. *Zlotkin S. H., Buchanan B. E.*: Meeting zinc and copper intake requirements in the parenterally fed pre-term and full-term infant. J. Ped. 1983, 103, 441.

Dn. 1986.08.14.

01-211 Warszawa ul. Kasprzaka 17a.