

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei



BIOLÓGIAI ANYAGOK NYOMELEM ANALITIKÁJÁNAK FEJLESZTÉSE

Dombovári János

Témavezető:
Dr. Papp Lajos
professor emeritus

Konzulens:
Dr. Varga Zsuzsa

Debreceni Egyetem
Természettudományi Kar
Debrecen, 2004.

I. AZ ÉRTEKEZÉS TUDOMÁNYOS ELŐZMÉNYEI ÉS CÉLKITŰZÉSEI

Az utóbbi néhány évtizedben kiemelkedő fontosságúvá vált a biológiai – elsősorban humánbiológiai - minták makro- és mikroelem koncentrációjának vizsgálata. Ennek oka az a felismerés, hogy az élő szervezetben lejátszódó biokémiai folyamatokban a jelen lévő makroelemek mellett a nyomelemek fontos szerepet játszanak. Ezeket a funkciókat csak az utóbbi néhány évben kezdték el felderíteni. Az élő szervezet számára fontos esszenciális nyomelemek mellett megjelenhetnek olyan nyomelemek is, melyek már igen kis koncentrációban toxikusak.

Az emberi szervezetben vizsgálva az esszenciális, ill. toxikus elemek koncentrációját munkahelyi és környezeti ártalmak, mérgezések, nyomelem hiány, táplálkozási problémák és bizonyos, a nyomelem státusz megváltozásával járó betegségek deríthetők fel még a betegség kezdeti szakaszában, gyakran a klinikai tünetek megjelenése előtt. Ezért a nyomelem státusz vizsgálatát a nyugati országok klinikai gyakorlatában egyre elterjedtebben alkalmazzák (gyakran megelőző) diagnosztikai módszerként. Magyarországon hasonló vizsgálatokat folytattak néhány területen, de a klinikai alkalmazást célzó átfogó kutatásokról az általam vizsgált területen nincs tudomásom.

A téma kiterjedt nemzetközi irodalommal rendelkezik, azonban a humánbiológiai minták előkészítését, analitikai vizsgálatát és az eredmények kiértékelését valamint gyakorlati hasznosítását övező bizonytalanságok és ellentmondó adatok indokolják a napjainkban is végzett kiterjedt kutatásokat.

A humánbiológiai minták nyomelemzése komoly kihívást jelent az analitikus számára. A mintákban a vizsgálandó komponens általában kis koncentrációban van jelen, ezért kimutatásához, ill. mennyiségi meghatározásához érzékeny analitikai módszerekre van szükség. A mintában jelenlévő nagy mennyiségű szerves mátrix nehezíti az analitikai vizsgálatokat, ezért a mintaelőkészítés során célszerű ettől részben vagy teljesen megszabadulni. A mintaelőkészítést úgy kell megvalósítani, hogy elkerüljük a minták nyomelemtartalmának

változását, azaz a környezetből történő szennyeződést vagy mintavesztéséget.

Az analitikai mérés problémáin túl gondot jelenthet az eredmények kiértékelése is. Ennek oka a biológiai minták nagy egyedi szórásában, az egységes mintaelőkészítési és mérési módszerek hiányában, valamint az egészséges kontrollokra és a különféle betegcsoportokra megállapított referencia tartományok megállapításában tapasztalható jelentős eltérésekben keresendő.

A humánbiológiai nyomelemzések során különféle mintákat vizsgálnak, leggyakrabban vért (teljes vér, vérszérum, ill. plazma formájában), haját, esetleg más szöveteket, szerveket.

A nyomelem státusz vizsgálata különösen fontos olyan betegségben szenvedő embereknél, ahol a betegség vagy a rendszeresen alkalmazott kezelés potenciális forrása lehet a nyomelem státusz drasztikus megváltozásának. Munkám során a hemodialízis kezelés alatt álló betegeket választottam a vizsgálatokhoz azért, mert szervezetükben a művese kezelés és a toxikus elemek kiválasztásának problémái miatt komoly veszélye van annak, hogy szervezetükben a nyomelem státusz drasztikusan megváltozik, illetve megjelenhetnek olyan toxikus elemek, melyek az egészséget jelentősen károsíthatják. Ezen toxikus elemek közül különösen fontos az alumínium, melynek toxikus volta bizonyított, és felhalmozódása kapcsolatban van különböző betegségekkel (pl. Alzheimer-kór). A rendszeres hemodialízis kezelésben részesülő betegek nyomelem státuszának ellenőrzése gyakorlatilag jelenleg sem megoldott.

A fentiek tükrében az értekezés elkészítése során célul tűztem ki a következőket:

- megfelelő mintavételi és -előkészítési módszerek kidolgozása kis mennyiségű minták nagy sorozatban végezhető előkészítésére.
- többféle rendelkezésre álló humánbiológiai minta vizsgálatával eldönteni, hogy a nyomelem státusz mennyiségi vizsgálatára melyek a legalkalmasabbak.

- nagyérzékenységű, lehetőleg multielemes szimultán analitikai módszer kidolgozása a kis mennyiségű minták analitikai vizsgálatára.

- az egészséges kontrollokra és a hemodialízis kezelésben részesülő betegek referencia tartományok megállapítása a rendelkezésre álló irodalmi adatok és saját kísérletek alapján, az eredmények diagnosztikai alkalmazása céljából.

- rendszeres hemodialízis kezelésben részesülő betegek vizsgálatával bizonyítani a módszer alkalmazhatóságát, vizsgálni a betegek nyomelem státuszának alakulását, felderíteni az esetleges nyomelemhiányt, ill. felhalmozódást, ennek lehetséges forrásait, ill. összefüggését bizonyos fiziológias paraméterekkel, valamint megteremteni a betegek rendszeres nyomelem státusz vizsgálatának analitikai hátterét.

II. ALKALMAZOTT BERENDEZÉSEK ÉS ESZKÖZÖK

Hajminták mintavételéhez (vágásához) tantálkarbid élű ollót és volframkarbid pengéjű kést alkalmaztam az esetleges szennyeződés elkerülése érdekében. Az összegyűjtött mintákat polietilén tasakokban szobahőmérsékleten tároltam a mintaelőkészítésig. A vérminták mintavétele Vacutainer (Beckton-Dickinson, USA) csövekbe történt, melyekből a vizsgált elemek kioldódását, ill. a kémcső felületén való megkötődését – előzetes kísérletek alapján – a minták elemtartalmával, ill. azok változásával összehasonlítva elhanyagolhatónak találtam. A vér, vérszérum, és vérplazma mintákat ugyanezen kémcsövekben, ill. 1,5 cm³-es Eppendorf csövekben tároltam, –70°C-on.

Mindkét mintatípus roncsolása mikrohullámú roncsolóban történt zárt rendszerben, nagy hőmérsékleten (130-140°C) és nyomáson (max. 150 bar) (Milestone mls 1200 Mega, Microwave Laboratory Systems, Italy; CEM MARS-5, CEM Microwave Technology Ltd., USA).

A minták multielemes analízisét ICP-OES (Spectroflame, Spectro GmbH, Németország) és ICP-MS (Elan-6000, Perkin-Elmer Sciex, Ontario, Kanada) készülékekkel végeztem. A humán szérum minták monoelemes alumínium mérését GFAAS módszerrel valósítottam meg (Varian SpectrAA-10, kiegészítve GTA-96-os grafitküvetés egységgel). A műveseállomásról származó szilárd minták minőségi analízise spektrográfias módszerrel történt (Zeiss Q-24 spektrográf, Zeiss SP-2-es színekvetítő). A hajminták hossz- és keresztmetszet menti elemösszetétel eloszlását PIXE, ill. mikro-PIXE módszerrel vizsgáltam (Scanning Nuclear Microprobe, Oxford Microbeams, Oxford, Nagy-Britannia).

III. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Tantálkarbid élű ollót és volframkarbid pengéjű kést terveztem és készíttettem a haj mintavételhez. Ezen eszközökkel a hajminták szennyeződése a mintavétel során csak ezekre a nem vizsgált elemekre korlátozódott. Három lépésből álló mosási módszert dolgoztam ki hajminták exogén szennyeződésének eltávolítására, mely szerves oldószerrel (dietyl-éter:aceton=3:1), ionmentes detergenssel (Decon-90 1%-os vizes oldata) és ioncserélt vízzel végzett lépésből áll. Homogén hajminta segítségével összehasonlítottam az általam kifejlesztett mosási módszert és néhány, az irodalomban szereplő mosási eljárást. Bizonyítottam, hogy az általam kidolgozott módszerrel egyenletesebb és reprodukálhatóbb exogén tisztítás érhető el, mint más, irodalomban leírt módszerek esetén.
2. Kioldási kísérletekkel vizsgáltam a vérvétel során alkalmazott speciális felületkezelésű Vacutainer kémcsöveket, és megállapítottam, hogy a belőlük kioldódó szennyeződés elhanyagolható a vérminták nyomelem tartalmához, ill. azok változásaihoz képest, ezért alkalmasak a mintavételre és a minták huzamosabb idejű tárolására.
3. Nagynyomású, zárt rendszerű teflonbombás mikrohullámú roncsolási módszert dolgoztam ki haj- és vérminták előkészítésére. A szükséges minta mennyiségének csökkentésére, a minták hígulásának elkerülésére, valamint az egyszerre roncsolható minták számának növelése érdekében az eredeti teflonbombákat az alábbiak szerint módosítottam: a teflonbombákba felületkezelt kvarcbetéteket (bombánként 3 darabot) helyeztem, és a minták roncsolását e kvarcbetétekben végeztem. Ezzel a szükséges minta mennyiségét 500 mg-ról 100 mg-ra tudtam csökkenteni, míg az egyszerre roncsolható minták száma 6-ról 18-ra volt növelhető. Kísérletekkel bizonyítottam, hogy az alkalmazott mintamennyiség és fűtési program esetén a teflonbombákban nyitottan elhelyezett kvarcbetétekben lévő minták nem futnak ki, ill. a roncsolás során.

4. Különböző referencia minták alkalmazásával bizonyítottam, hogy a kifejlesztett mikrohullámú roncsolási módszerekkel még igen kis mennyiségű minta is megbízhatóan roncsolható a minták kimutatható mértékű szennyeződése, ill. nyomelem veszteség nélkül. A legkisebb sikeresen alkalmazott szilárd mintamennyiség 1 mg volt, melynél - a nagyobb mintamennyiségekhez hasonlóan - a roncsolás után mért és a szavatolt értékek a vizsgált elemek esetében jó egyezést mutattak (95-105%).
5. A vérszérum minták vizsgálata során irracionálisan nagy alumínium koncentrációkat mértem. Megállapítottam, hogy ennek a forrása a roncsolás során alkalmazott nagy tisztaságú HNO_3 és HF vegyszerek alumínium szennyeződése, melyet forráspont alatti desztillációval sem sikerült eltávolítani. Ennek elkerülésére egyszerű, gyors módszert alkalmaztam, melynek során trimetil-amin 25%-os vizes oldatával végeztem a szérum minták roncsolását az alumínium koncentráció meghatározása előtt, sikeresen elkerülve ezzel az alumíniummal való szennyeződést.
6. Proton mikroszondás (mikro-PIXE) mérésekkel vizsgáltam hemodializált betegek és egészséges kontrollszemélyek hajmintáit. A vizsgálatok során a Ca, Cl, Fe, K és Zn eloszlását és koncentrációját határoztam meg a hajszál minták hossza mentén azok külső felületén, és a hajszálakból 5 mm-es szakaszokban készített keresztmetszeti minták felületén, mosással kezelt, ill. kezeletlen hajszálak esetében. Mérési adatokkal és az ezekből készült nyomelemtérképekkel bizonyítottam, hogy az egyes elemek eloszlása a hajszál keresztmetszete mentén nem homogén, és az egyes elemek a hajszál más-más rétegében dúsulhatnak fel, ezért a mosási művelet nem csak a koncentrációjukat befolyásolhatja a mintában, hanem - kimosva a jobban hozzáférhető, ill. gyengébben kötött elemeket - azok egymáshoz viszonyított arányát is.
7. Egészséges kontroll személyektől származó szérum minták elemzése alapján referencia tartományokat állapítottam meg Al,

Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Sr, Mo, Cd és Pb elemekre. A kapott referencia értékeket az irodalomban fellelhető adatokkal, a klinikai gyakorlatban alkalmazott referenciákkal és a WHO ajánlásával összehasonlítva néhány elem esetében jelentős eltérést tapasztaltam. A HD betegektől származó szérumszámokat megvizsgálva megállapítottam, hogy azok Cr, Fe, Co, Mn, Ni, Cu, Sr és Mo koncentrációja jelentősen különbözik az egészséges kontrolloktól.

8. Megvizsgáltam a dialízis kezeléshez használt vizet, ill. az előállítására szolgáló berendezést annak kiderítésére, hogy lehet-e a víz, ill. a víztisztító rendszer potenciális Al-forrás a betegek számára. Megállapítottam, hogy a készülék egyes részei alumínium ötvözetből készültek, és a klórmentesítésre használt aktív szén is nagy koncentrációban tartalmaz alumíniumot. A tisztítatlan bejövő csapvízből, a tisztítás egyes lépésein áthaladt vízből és a tisztított vízből több időpontban vett minták elemzésével bizonyítottam, hogy a tisztítandó csapvíz alumínium koncentrációjának ingadozása hatással van a tisztított víz alumínium tartalmára is, mely azonban a vizsgált esetekben mindig a megengedett határérték alatt maradt.
9. A dialízis kezelés előtt, alatt, ill. után nagy számú betegtől vett vérminták elemzésével megállapítottam, hogy a dialízis kezelés hatására az Al, Mn, Sr, Cd és Pb koncentrációja megnő, míg a Zn és Mo koncentrációja lecsökken, a Fe, Co, Ni és Cu mennyisége viszont nem változik jelentősen a betegek vérében. Eredményeim alapján valószínű, hogy a minták a vérvételi tű miatt krómmal szennyeződtek, így ezt az elemet a továbbiakban nem vizsgáltam a mintákból.
10. A klinikai vizsgálati eredmények és a nyomelem koncentrációk összehasonlításával megállapítottam, hogy a HD betegek körében igen gyakori szív és érrendszeri megbetegedések önálló rizikófaktoraként számon tartott magas homocisztein szint és a szérumszámok kobalt és nikkell koncentrációja között szoros kapcsolat van. Azoknál a betegeknél, akiknek szérumszámában a kobalt koncentrációja magasabb volt a referencia értékeknél, a homocisztein koncentrációja jelentősen nagyobb, míg a B₁₂

vitamin koncentrációja jelentősen kisebb volt a klinikai referencia tartományoknál. A szérumban nikkel koncentrációjának függvényében ellentétes változást figyeltünk meg, azaz a szérumban homocisztein koncentráció szignifikánsan alacsonyabb, míg a szérumban B₁₂ vitamin koncentrációja szignifikánsan magasabb volt. Az eredményeink azt mutatják, hogy a Ni szérumban koncentrációjának emelkedése együtt jár a homocisztein metabolizmus javulásával (amit az alacsonyabb homocisztein és magasabb B₁₂ koncentráció jelez). Ugyanakkor a Co koncentrációjának kis mértékű emelkedése (mely a betegek egy részére jellemző volt) nincs ilyen pozitív hatással.

11. Korrelációt tapasztaltam egyes fémionok szérumban mérhető koncentrációja és az oxidációs stressz kialakulásával kapcsolatos két fontos enzim, a szuperoxid-diszmutáz (SOD) és a xantin-oxidáz (XO) aktivitása között. Míg a SOD aktivitása alacsonyabb, a XO aktivitása magasabb volt a betegek szérumban, mint az egészséges kontrollokban. A SOD aktivitás változása szoros kapcsolatban állt elsősorban a Zn, másrészt a Cu és Mn szérumban mért koncentrációjával. A XO aktivitása a Mo és Mn koncentrációjával volt összefüggésben.
12. Megfigyeltem, hogy a HD kezelés alatt álló betegek szérumban bizonyos nyomelemek koncentrációja kapcsolatban áll a veseelégtelenséget kiváltó betegséggel, így pl. a vascularis okokra visszavezethető veseelégtelenség esetében kis Mn és Zn, diabetes mellitus esetében kis Mo koncentrációt mértem.

IV. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA

Munkám során megvizsgáltam a humán haj, vér, plazma és szérum minták alkalmazási lehetőségeit a szervezet nyomelem státuszának vizsgálatára céljából. Felhívtam a figyelmet néhány, a mintavétellel, a minták előkészítésével, analitikai vizsgálatával és az eredmények kiértékelésével kapcsolatos speciális problémára, és ezek közül néhányra megoldást is találtam.

Analitikai módszereket dolgoztam ki a fenti minták elemzésére, és megállapítottam, hogy a vizsgált elemek koncentrációja, a mintavétellel, a minták tárolásával és kezelésével kapcsolatos technikai, biztonsági és egészségügyi szempontok alapján a hajminták alkalmasabbak a szervezet nyomelem státuszának vizsgálatára. Probléma viszont, hogy jelenleg nem áll rendelkezésre olyan mintaelőkészítési módszer, mellyel a hajminták exogén szennyeződése úgy távolítható el vizsgálat előtt, hogy az endogén nyomelem összetétel ne változzék. A nagy számú publikáció ellenére továbbra is gond a klinikai gyakorlatban elfogadott referencia koncentrációk hiánya, ezek nélkül a hajelemzés diagnosztikai alkalmazása jelenleg kellő biztonsággal nem oldható meg.

Ezzel szemben a vér, szérum, ill. plazma minták elemzése a klinikai gyakorlatban elterjedt, így a szükséges referenciák is rendelkezésre állnak. Ezért munkám során a különböző minták összehasonlító vizsgálatain túl a hangsúlyt a humán szérum minták elemzésének fejlesztésére fordítottam. Az általam optimált analitikai módszer alkalmas e minták nagy sorozatban végzett analízisére. Ezt egy kiválasztott betegcsoport (a rendszeres hemodialízis kezelés alatt álló betegek) mintáin keresztül bizonyítottam.

Az általam kidolgozott analitikai módszer a klinikumban hozzáférhető referencia tartományok segítségével megteremti a lehetőséget mind az egészséges személyek nyomelem státuszának rendszeres ellenőrzésére, mind pedig a különféle betegségekben szenvedő alanyok diagnosztikai célú vizsgálatára.

V. A TÉMAKÖRBŐL KÉSZÜLT KÖZLEMÉNYEIM JEGYZÉKE

Az értekezés anyagához közvetlenül kapcsolódó közlemények:

1. J. Dombovári, L. Papp “Development of a new analytical method for the determination of trace element content of human hair” *Microchemical Journal* (1998) 59:187-193
2. J. Dombovári, Lajos Papp, Imre Uzonyi, Ildikó Borbély-Kiss, Zoltán Elekes, Zsuzsa Varga, János Mátyus, György Kakuk “Study of cross-sectional and longitudinal distribution of some major and minor elements in the hair samples of haemodialysed patients with micro-PIXE” *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* (1999) 14:553-557
3. Dombovári János, Papp Lajos, Varga Zsuzsa, Mátyus János, Kakuk György “Haemodializált betegek és egészséges kontrollszemélyek vér-, plazma- és hajelemzésesei valamint a dialízishez használt víz vizsgálata ICP-OES, GAAS és spektrográfias módszerrel” *Magyar Kémiai Folyóirat* (2000) 106(5-6.):230-237
4. J. Dombovári, J.S. Becker, H.-J. Dietze “Multielemental analysis in small amounts of environmental reference materials with inductively coupled plasma mass spectrometry” *Fresenius Journal of Analytical Chemistry* (2000) 367:407-413
5. J. Dombovári, Zs. Varga, J.S. Becker, J. Mátyus, Gy. Kakuk, L. Papp, „Determination of some trace elements in the serum samples of healthy subjects with inductively coupled plasma mass spectrometry using different sample preparation methods” *Atomic Spectroscopy* (2001), 21(4): 331-335

Egyéb tudományos közlemények:

1. J. Dombovári, J.S. Becker, A.J. Kuhn, W.H. Schröder and H.-J. Dietze “Multielement analysis of small plant tissue samples

- using inductively coupled plasma mass spectrometry” *Atomic Spectroscopy* (2000) 21(2):37-41
2. J. Dombovári, J.S. Becker, H.-J. Dietze “Isotope ratio measurements of magnesium and the application of reverse isotope dilution technique on small amounts of ²⁶Mg-spiked nutrient solutions with inductively coupled plasma mass spectrometry” *International Journal of Mass Spectrometry* (2000) 202:231-240
 3. J. Dombovári, J.S. Becker, A.J. Kuhn, W.H. Schröder, "Multielement analysis of small plant tissue samples using inductively coupled plasma mass spectrometry" *Entwicklung und Anwendung massenspektrometrischer Methoden zur Spuren-, Ultraspuren und Oberflächenanalytik für Forschungsaufgaben des Forschungszentrum Jülich*, 2000, 3821/Teil 2, 79-90. Jülich, Németország, ISSN 0944-2952
 4. J.Susanne Becker, D. Bellis, I. Staton, C.W. McLeod, J. Dombovari and J.S. Becker “Determination of trace elements including platinum in tree bark samples by ICP-Mass Spectrometry” *Fresenius Journal of Analytical Chemistry* (2000) 368:490-495S.
 5. S. Boulyga, J. Dombovári, J.S. Becker, H.-J. Dietze "Determination of selenium in biological samples using ICP-QMS", *Atomic Spectroscopy* (2000) 21(5):149-155
 6. J. Dombovári, J.S. Becker, "Isotope Ratio and Reverse Isotope Dilution Measurements of Magnesium in Small Amounts of ²⁶Mg-spiked Nutrient Solutions with Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry", *Entwicklung und Anwendung massenspektrometrischer Methoden zur Spuren-, Ultraspuren und Oberflächenanalytik für Forschungsaufgaben des Forschungszentrum Jülich*, 2000, 3821/Teil 2, 135-150. Jülich, Németország, ISSN 0944-2952

VI. A TÉMAKÖRBŐL KIADVÁNYOKBAN MEGJELENT ELŐADÁSAIM

1. J. Dombóvári, L. Papp "Development of a new analytical method for the determination of trace element content of human hair" VIII. Hungarian-Italian Symposium on Spectrochemistry, Debrecen, 1997 június 29 - július 4, Book of Abstracts, MKE-MTA kiadvány, Budapest, HI-25.
2. J. Dombóvári, L. Papp, I. Uzonyi, I. Borbély-Kiss, Z. Elekes, Zs. Varga, J. Mátyus, Gy. Kakuk, "Study of cross-sectional and longitudinal distribution of some major and minor elements in the hair samples of haemodialysed patients with Micro-PIXE", 8th Solid Sampling Spectrometry Colloquium, Budapest, Hungary, September 1-4, 1998, MKE-MTA kiadvány, Budapest
3. Dombóvári J., Varga Zs., Mátyus J., Kárpáti I., Kakuk Gy., Papp L. „A vér és plazma nyomelem összetétele hemodializált vesebetegeknél”, A Magyar Nephrologiai Társaság 1998. évi Nagygyűlése, Budapest, 1998. október 14-16, Hypertonia és Nephrologia, 1998, S2(3), 90. o.
4. J.S. Becker, J. Dombóvári, H.-J. Dietze "Multielement analysis in small amounts of environmental materials" The 26th Annual Conference of the Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies (FACSS), Kanada, Vancouver, 1999 október
5. Mátyus J., Dombóvári J., Kárpáti I., Papp L., Kakuk Gy., Varga Zs. „Hemodializált vesebetegek nyomelem és antioxidáns státusa”, A Magyar Nephrologiai Társaság 1999. évi Nagygyűlése, Szeged, 1999. október 14-16, MNT kiadvány, Budapest, 83. o.
6. J. Dombóvári, J.S. Becker, L. Papp, H.-J. Dietze "Multielemental analysis in small amounts of environmental materials" Winter Plasma Conference, USA, Fort Lauderdale, 2000 január
7. Dombóvári J., Mátyus J., Varga Zs., Kakuk Gy. J.S. Becker, Papp L. "Hemodializált betegek vérplazma mintáinak nyomelemanalízise ICP-MS módszerrel" 43. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés, Zalaegerszeg, 2000. június 26-28, MKE kiadvány, Budapest, 27-30. o.

8. Dombovári J., Mátyus J., Kárpáti I., Újhelyi L., Balla J., Seres I., Papp L., Kakuk Gy., Varga Zs. „A hemodialízis hatása a krónikus vesebetegek szérumának nyomelem összetételére”, A Magyar Nephrologiai Társaság 2000. évi Nagygyűlése, Budapest, 1998. október 5-7, MNT kiadvány, Budapest, 97. o.
9. Varga Zs., Dombovári J., Mátyus J., Kárpáti I., Seres I., Papp L., Kakuk Gy., „Trace elements and markers of oxidative stress in hemodialysed patients (HD)”, ERA-EDTA XXXVIII. Congress, Vienna, 24-27 June 2001., Abstract in Nephrol. Dial. Transplantation 16(6) A111.
10. L. Papp, J. Dombovári, „Development of new microanalytical methods for the analysis of human biological materials” Colloquium Spectroscopicum Internationale (CSI) XXXII. Pretoria, South Africa, 8-13 July 2001., Volume of Abstracts P6-4