

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ЭЛЕМЕНТНЫЕ ПРОФИЛИ МЕТАЛЛОВ КАК ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

ELEMENTAL PROFILES OF METALS AS A CHARACTERISTIC OF SPECIES AND PHYSIOLOGICAL STATE

И.С. Матвеева¹, Т.В. Плетенева², Т.Л. Березинская¹,
А.В. Аветисян³, М.О. Шлеева⁴, А.С. Каприльянц⁴, И.М. Лебедев¹,
М.Н. Колесников¹, С.Ф. Бикетов⁵, А.В. Сыроешкин^{1,2}
I.S. Matveeva¹, T.V. Pleteneva², T.L. Berezinskaya¹, A.V. Avetisyan³,
M.O. Shleeva⁴, A.S. Kapriliants⁴, I.M. Lebedev¹, M.N. Kolesnikov¹,
S.F. Biketov⁵, A.V. Syroeshkin^{1,2}

¹ Государственный океанографический институт Росгидромет, лаборатория прикладной гидрохимии и аналитической химии, Кропоткинский пер., 6., Москва 119034 Россия; e-mail: antonvs@mail333.com

² Российский университет дружбы народов, медицинский факультет, ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва 117198 Россия

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Воробьевы горы, Москва 119899 Россия.

⁴ Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Ленинский пр., д.33-2, Москва 117071 Россия.

⁵ ГНЦ “Институт прикладной микробиологии” РАМН, г. Оболensk, Московская обл. 142253 Россия.

¹ Laboratory of Applied Hydrochemistry and Analytical Chemistry, SOI Roshydromet, 6 Kropotkinski lane, Moscow, 119034, Russia; e-mail: antonvs@mail333.com

² Medical Stuff, Russian People Friendship University, 8 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117198 Russia.

³ Institute of Physical-Chemical Biology, Moscow State University, Vorobyevi gori, Moscow 117198 Russia.

⁴ Institute of Biochemistry, RAS, 33-2 Leninsky av., Moscow 117071 Russia.

⁵ SSC “Institute of Applied Microbiology”, RAMS, Obolensk, Moscow Region 142253 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: элементные профили, метаболизм металлов, клеточная кинетика, микобактерии туберкулеза.

KEY WORDS: profiles, metal metabolism, cell kinetic, *Mycobacteria tuberculosis*.

РЕЗЮМЕ: При изучении содержания металлов (Al, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, Cd, Pb) в бактериях (*Bacillus subtilis*, *Mycobacteria tuberculosis*, *Rhodococcus rhodochrous*), растениях (*Allium aflatuense*) и у человека обнаружено, что вид элементных профилей является видоспецифичным, а также зависит от физиологического состояния клетки/организма. Предложено формализованное описание взаимозависимого метаболизма металлов как постоянного соотношения $M_1:M_2:M_3:\dots:M_n$, где M_i — элемент. Показаны экспериментальные подтверждения такого описания на примерах регуляции переходов клеточных форм у микобактерий туберкулеза, а также при лечении больного с избыточным содержанием хрома в венозной крови.

ABSTRACT: It was shown that metals' (Al, Cr, Mn, Ni, Cu, Zn, Cd, Pb) concentrations in bacteria (*Bacillus*

subtilis, *Mycobacteria tuberculosis*, *Rhodococcus rhodochrous*), plants (*Allium aflatuense*) and human being depend on the species and physiological state of the cell or the organism. Formalized description of the interconnected metabolism of metals was proposed as the constant relation $M_1:M_2:M_3:\dots:M_n$ (M_i is an element). Such a description was experimentally consumed for the regulation of the subpopulation's transition of mycobacteria and for the treatment of a patient having high concentration of Cr in venous blood.

Введение

Элементные профили как способ представления в виде линейчатых спектров мультиэлементной композиции живого вещества хорошо известны в биогеохимии и нашли свое применение в экологической токсикологии при изучении накопления в биоте тя-

железных металлов (Ершов, Плетенева, 1989; Плетенева, 1993). Начало этим исследованиям положено В.И. Вернадским, когда было замечено постоянство в содержании в живых организмах всех элементов, даже радия и актиния, что позволило высказать гипотезу о необходимости для функционирования живого всех элементов периодической системы Д.И. Менделеева (Вернадский, 1931, 1987). Действительно, с течением времени открывается биологическая роль все новых элементов, как, например, Ni, Se, Cr (Anke et al., 1984; Chan et al., 1998; Rukgauer, Zeyfang, 2002). Труды отечественной школы по изучению микроэлементозов (атомовитозов) не оставляют сомнения в важности изучения интегрального метаболизма металлов как основы для диагностики и лечения широкого круга заболеваний: вызванных как проживанием в определенных геохимических провинциях, так и различными нарушениями гомеостаза металлов самой различной этиологии (Авцын и др., 1991; Кудрин и др., 2000; Сусликов, 2000; Туманова, Еременко, 2002; Фитин, 2003).

В настоящей работе для исследования метаболизма металлов в качестве модельного объекта были использованы бактериальные клетки как наиболее простые по организации. Обнаруженное для бактериальных систем постоянство элементных профилей для биологического вида и физиологического состояния было подтверждено нами также при изучении представителя высших растений (*A. aflatuense*). Медицинское применение положения о постоянстве элементных профилей как отражения взаимосвязи метаболизма металлов мы демонстрируем на примерах металл-зависимой регуляции изменений клеточных форм полиморфной культуры микобактерий туберкулеза и контроля лечения расстройства метаболизма хрома с помощью цинксодержащего фармпрепарата.

Методы

1. *Bacillus subtilis*. Клетки *B. subtilis* (штамм 168А, Ту-) выращивали аэробно в среде, содержащей 100 мМ KH_2PO_4 (рН=7,0), 1 мМ MgSO_4 , 0,5% глицерина, 0,5% дрожжевого экстракта, около 15 часов при $t=37^\circ\text{C}$ в стеклянной колбе с вышелоченным стеклом до концентрации $\sim 7 \times 10^7$ клеток/мл. Для получения спор эту же колбу оставляли при $t=37^\circ\text{C}$ на качалке на 14 суток до практически полного перехода клеток в состояние спор.

2. *Mycobacterium tuberculosis* (штамм "Academia") был получен из НИИ фтизиопульмонологии (г. Москва). Клетки *M. tuberculosis* выращивали в 200 мл среды Сатона с добавлением бычьего сывороточного альбумина (Шлеева и др., 2003), глюкозы и NaCl в присутствии 0,05% Tween-80 с перемешиванием (150–200 об./мин.) в 750-мл колбе, плотно закрытой резиновой пробкой. Культура выращивалась при 37°C в течении 1,5 месяцев. Для измерения накопления/убыли металлов и инкубации с сульфатом цинка клетки микобактерий пересевали в ту же среду культивирования до концентрации ("total count") $2,8 \times 10^8$ кл./мл и растили в течении 1 недели до концентрации $2,7 \times 10^9$ кл./мл (в присутствии 0,8 мМ ZnSO_4 — $1,2 \times 10^9$ кл./мл).

3. *Rhodococcus rhodochrous* (NCIMB 13805) выращивали аэробно при 37°C в течении трех дней (в 125 мл среды Сатона в 750-мл колбах) с хорошей аэрацией (перемешивание — 200 об./мин.) до концентрации 10^9 кл./мл.

4. *Allium aflatuense* был получен от фирмы Stichting Keumerk Bloembollen (Нидерланды). Луковицы проращивали в бидистиллированной воде в течении 1 месяца (октябрь).

5. Измерение численного и объемного распределения клеток. Распределение клеток по размерам и форме регистрировали с помощью дифракции лазерного луча на маломугловом измерителе дисперсности (лазерном дифракционном определителе размеров частиц — "Particle sizer") "Malvern 3600 Ec". Принцип работы установки заключается в следующем. Маломощный гелий-неоновый лазер излучает монохроматический пучок света ($\lambda_{\text{max}} = 633$ нм), который проходит через экспериментальную ячейку. С помощью линз Фурье дифракционная картина фокусируется на мультиэлементном фотоэлектрическом детекторе. Детектор непосредственно связан с компьютером, осуществляющим весь комплекс обработки данных, начиная от интегрирования набора дифракционных картин, отражающих мгновенное распределение частиц по размерам. В экспериментальном образце все частицы проходят освещенную зону за счет непрерывного перемешивания. Для анализа распределений клеток по размерам и форме были использованы два вида зависимостей: $n_i = f(r_i)$ и $v_i = f(r_i)$, где n_i и v_i — соответственно численные и объемные доли размерной группы r_i . Чувствительность метода зависит от типа клеток (площади сечения) и колеблется в интервале от 300 клеток в пробе (инфузория *Spirostomum ambiguae* — длина $\sim 0,5$ мм, средняя ширина — ~ 70 мкм) до $\sim 10^4$ клеток в пробе (*Bacillus subtilis* — средний линейный размер < 1 мкм) (Сыроешкин и др., 2000, 2002).

6. Пробоподготовка образцов для элементного анализа. 1 мл суспензии клеток/спор или 1 мл венозной крови инкубировали в 6 мл царской водки ($\text{HCl} : \text{HNO}_3$ 3:1 об.) в течении 1 суток в тефлоновых бомбах. Далее минерализацию образцов проводили под давлением в микроволновой печи MDS2000 при следующем режиме: 2 мин. 20 сек. — при 80 % мощности, 5 мин. — при 100 % мощности. Во всех опытах вели обработку и последующий анализ трех параллельных проб.

7. Определение содержания металлов методом атомно-абсорбционной спектрометрии. Содержание металлов в минерализованных образцах определяли с помощью атомно-адсорбционного спектрометра "SpectrAA-800" с электротермической атомизацией и эффектом Зеемана по протоколу фирмы "Varian" с модификациями по результатам международной интеркалибрации с лабораторией MEL MAGATЭ (Монако) (Coquery, Villeneuve, 2001). Источником излучения служили одноэлементные лампы полого катода SpectrAA фирмы "Varian". Ток ламп для элементов Cd, Cu, Ni — 4,0 мА; для Pb, Mn — 5,0 мА; для Cr — 7,0 мА. Ширина щели монохроматора составляла 0,5 нм, за исключением измерений Cr и Mn (0,2 нм). Были использованы режим коррекции базовой линии и горячий впрыск — 50°C , кроме Ni и Mn — 60°C . Были использованы следующие длины волн (резонансные линии) и модификаторы: Cd — $\lambda = 228,8$ нм, $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 + \text{Mg}(\text{NO}_3)_2 + \text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$; Pb — $\lambda = 283,3$ нм, $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 + \text{Mg}(\text{NO}_3)_2 + \text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$; Ni — $\lambda = 232,0$ нм, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 + \text{Pd}(\text{NO}_3)_2$; Cr — $\lambda = 357,9$ нм, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$; Mn — $\lambda = 279,5$ нм, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$; Cu — $\lambda = 327,4$ нм, $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$; Al — $\lambda = 396,2$ нм, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 + \text{Pd}(\text{NO}_3)_2$; Zn — $\lambda = 213,9$ нм, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$. Относительное стандартное отклонение при определении с доверительной вероятностью

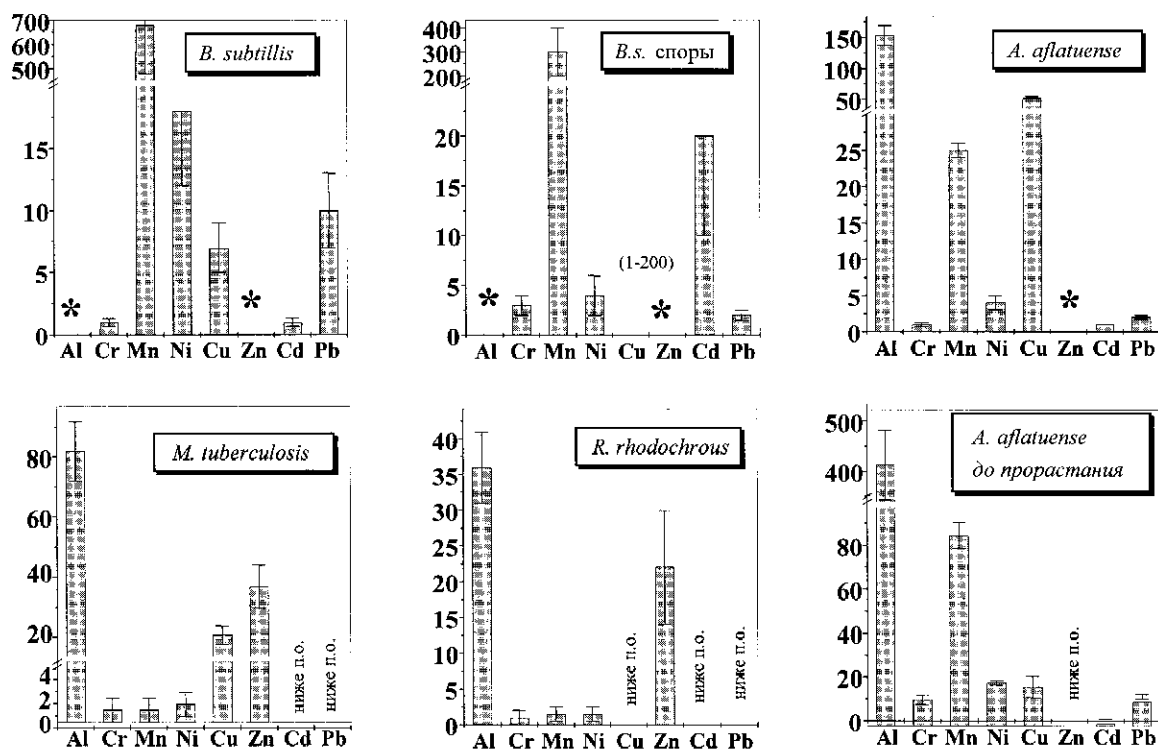


Рис. 1. Сравнительная характеристика межвидовых и физиологических функциональных различий в безразмерных элементных профилях (соотношениях) родов *Bacillus*, *Mycobacteria*, *Rhodococcus*, *Allium*. Символ * означает отсутствие данных. Содержание меди у *B. subtilis* варьирует в пределах двух порядков.

0,95 не превышало 20 % для Cd, Al, Zn, Cu и 15 % для Pb, Ni, Cr, Mn. Средняя относительная ошибка анализа параллельных проб указана на рисунках.

8. **Реактивы.** Пептон, дрожжевой экстракт, $Mg(NO_3)_2$, $NH_4H_2PO_4$, HCl, HNO_3 были получены от фирмы "Merck", Darmstadt, Germany. NaCl, $MgSO_4$ были получены от фирмы "Sigma", St. Louis, USA. $Pd(NO_3)_2 \cdot H_2O$ был получен от A. Johnson Matthey Company. Остальные реактивы — отечественного производства квалификации "осч".

Результаты

При исследовании изменения общего (интегрального) метаболизма металлов у человека и многоклеточных организмов возникает методическая проблема. Она заключается в том, что вариации концентрации металлов за счет индивидуальных различий превышают искомые метаболические изменения. Эта проблема отсутствует при работе с культурой бактериальных клеток в суспензии. Культивирование прокариот в суспензии в колбах с выщелоченным стеклом или из полимерных материалов (типа "Falcon") позволяет рассматривать такую систему как изолированную по массообмену металлами. Отбор аликвот (1 мл из 50–300 мл суспензии) на анализ металлов при постоянном перемешивании при концентрации клеток порядка 10^8 – 10^9 клеток на 1 мл позволяет получать хорошо воспроизводимые результаты. Идентичность дисперсного состава аликвот специально подтверждена нами и с помо-

щью лазерной дифракции. При культивировании *B. subtilis* и *M. tuberculosis* пробы были отобраны на анализ в различное время развития культур из одной и той же колбы. На рисунке 1 показано относительное содержание металлов в культурах *B. subtilis*, *M. tuberculosis*, *R. rhodochrous*. Хорошо видно, что элементные профили являются специфичными для биологического вида. Это же подтверждает и исследование высших растений из семейства лилейных *A. aflatuense*, которые отличаются достаточной идентичностью элементного состава у различных луковиц, что видно из разброса данных (рис. 1). При исчерпании глицерина в среде культивирования клетки *B. subtilis* образуют споры, что сопровождается характерным изменением элементного профиля. Важно отметить, что некоторые (в пределах порядка) вариации в фоновом суммарном содержании металлов в среде культивирования не влияли на соотношение содержания Cr : Mn : Ni : Cd : Pb у культуры в логарифмической фазе роста и спор, что позволяет рассматривать относительные элементные профили как векторную (многопараметрическую) метаболическую постоянную. Зависимость элементного профиля:

$$P_{el} = (M_{Al}, M_{Cr}, M_{Mn}, M_{Ni}, M_{Cu}, M_{Zn}, M_{Cd}, M_{Pb}) \quad (1),$$

где M_{el} — относительное содержание металла, от физиологического статуса демонстрирует и его из-

Таблица 1. Коэффициенты накопления (убыли) общего содержания металлов при росте *M. tuberculosis*.

Металл	Al	Cr	Mn	Ni	Cu	Zn	Cd	Pb
Коэффициенты накопления/убыли	1,65	0,33	1,60	2,40	>20	5,0	1,5	>4

менение при прорастании *A. aflatuense* в бидистиллированной воде. Следует подчеркнуть, что упомянутые закономерности верны как для эссенциальных элементов (Cr, Mn, Cu, Zn) (Chan et al., 1998; Rukgauer, Zeyfang, 2002; Windisch, 2002), так и для элементов, роль которых в организме не известна (Al, Cd, Pb) (Ершов, Плетенева, 1989; Авцын и др., 1991; Кудрин и др., 2000; Сусликов, 2000).

Постоянство элементных профилей должно означать, что введение в среду культивирования значительного (по сравнению с концентрацией в биомассе) количества элемента должно драматически сказываться на изменении физиологического статуса клетки, так как повлечет за собою перестройку метаболизма многих металлов, связанных уравнением (1) (отметим, что, например, у *B. subtilis* Cu не входит в это уравнение).

Культура микобактерий туберкулеза, как известно, является очень полиморфной (Шлеева и др., 2003). Нами было обнаружено, что при развитии микобактерий туберкулеза в суспензии образуются полицеллюлярные, колониальные формы, к которым принадлежит на определенных стадиях развития до 90 % биомассы клеток (Сыроешкин, Гребенникова и др., 2001; Сыроешкин, Плетенева и др., 2001; Шлеева и др., 2003). Это позволяет поднимать особую проблему инфекционной патологии туберкулеза — неэффективность клеточного иммунитета по причине недоступности колоний микобактерий для фагоцитоза. Была предпринята попытка осуществить контроль процессов формообразования у микобактерий туберкулеза за счет внесения в среду роста определенных элементов. Для этого мы определили изменение элементного состава при росте культуры

клеток *M. tuberculosis* (см. табл. 1). Контроль за субпопуляционным состоянием культуры микобактерий туберкулеза с помощью размерных спектров (как показано на рис. 3) позволил в обобщенном виде описать кинетику появления новых форм микобактерий по схеме, представленной на рис. 2.

В соответствии с теорией превращений клеточных форм по квазихимическим механизмам (Ершов, 1998; Сыроешкин, Суздалева и др., 2001; Быканова и др., 2003), внесение в среду инкубации цинка приведет к сдвигу равновесия в сторону образования одиночных форм (и малых — до 10 мкм ассоциатов). Действительно такой переход нам удалось продемонстрировать с помощью сульфата цинка на основе данных по размерным спектрам (рис. 3). Размерные спектры суспензии клеток/колоний микобактерий туберкулеза, полученные с помощью лазерной дифракции (Сыроешкин и др., 2002; Шлеева и др., 2003), позволяют увидеть доли биомассы и числа одиночных субмикронных dormantных форм, палочки Коха (и ее малых ассоциатов) и колоний (рис. 2, 3). Выбор соли цинка не случаен, так как Zn^{2+} не проявляет токсических эффектов для человека вплоть до высоких концентраций (сотни мг на 1 кг веса) (Ершов, Плетенева, 1989; Rukgauer, Zeyfang, 2002) и является субстанцией для ряда лекарственных препаратов: цинкит, раствор сульфата цинка, и др. Примечательно, что изониазид, не влияющий на равновесия (рис. 2) переходов между субпопуляциями, а блокирующий их, менее эффективен в ликвидации 80-мкм колоний.

Обсуждение

В настоящей работе нам удалось продемонстрировать специфичность элементных соотношений для биологического вида, что хорошо согласуется с биогеохимическими исследованиями (Елпатьевский, 1993). Неожиданным явилось постоянство относительных элементных спектров клеток и спор *B. subtilis* при варьировании концентрации элементов

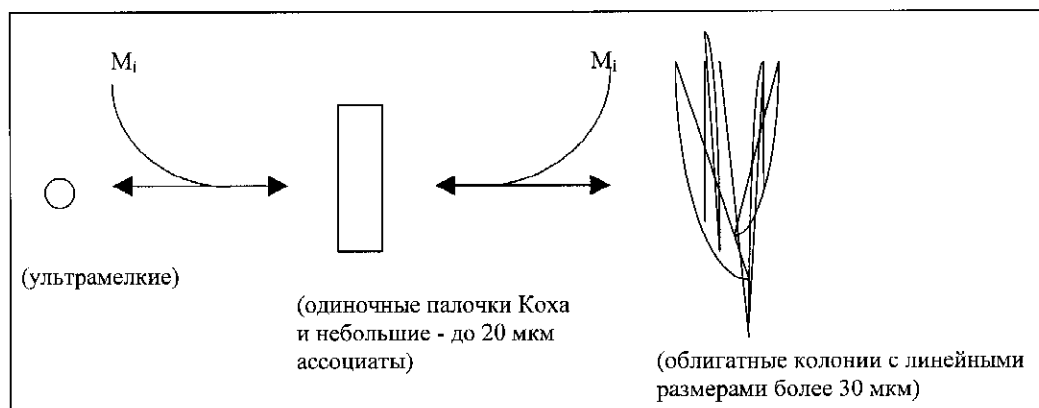


Рис. 2. Схема обратимого образования новых форм микобактерий туберкулеза при росте культуры в суспензии, сопровождающегося накоплением (убылью) металла M_i .

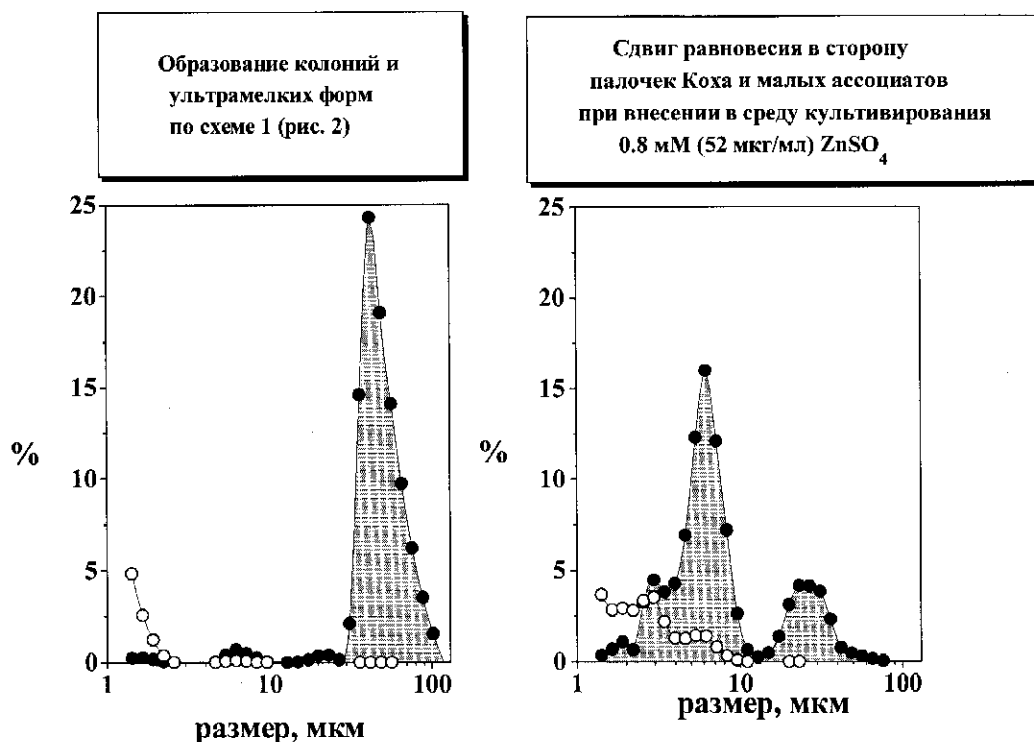


Рис. 3. Изменение субпопуляционного состава культуры микобактерий туберкулеза при внесении в среду инкубации 10-кратного избытка соли цинка (II).

Черные кружки и заштрихованная под ними область — распределения по биомассе. Белые (открытые) кружки — численное распределение.

(например, Mn изменялся от 1 до 10 мкг/мл). Описание взаимодействия клетки с малыми концентрациями лигандов возможно проводить по известным законам химической кинетики, применяемым для так называемых систем “со взаимным истощением” (используемых при сравнимых концентрациях фермента и лиганда и значительной устойчивости их комплексов) (Уэбб, 1966). Соотношение для двух разных элементов, адсорбирующихся в составе разных соединений с разной устойчивостью комплексов, не может быть постоянным в широком диапазоне концентраций. Следовательно, постоянство мольных соотношений элементов можно объяснить только приняв относительный элементный профиль за “метаболическую постоянную”, математически — вектор, (уравнение (1)), детерминируемую двумя условиями. Первое — это специфический межфазный (трансмембранный) транспорт. Второе заключается в метаболической задержке (по сравнению с длительностью клеточного цикла) элемента во внутренней фазе клетки, приводящей к его фактическому депонированию. Метаболическая задержка может идти по путям хелатирования ионов металлов (Басоло, Пирсон, 1971), окклюирования их во внутриклеточных компартментах (Хьюз, 1983) и специфического депонирования, как, например, при связывании металлов тионеинами эукариот (Liu et al., 1991). Более детальное разрешение этого вопроса

будет возможно при выяснении вида химических форм фоновых металлов и путей взаимодействия с клеткой. Но уже на данном этапе знания возможно феноменологическое использование факта постоянства элементных профилей. Для медицинской практики это позволяет предложить новый подход в коррекции аномалий в метаболизме металлов, так как стратегия прямого восполнения дефицита или выведения металлов требует знания видов соединений металла в организме, что недостаточно исследовано. Как видно из рис. 4, за счет эффекта постоянства элементных спектров возможно изменение содержания одного элемента при введении другого.

Изменение элементного профиля при смене физиологического состояния связано, с нашей точки зрения, со следующим явлением. Самым уникальным явлением, связанным с наличием клеточных мембран, является образование трансмембранных ионных потенциалов, используемых для самых различных целей — от синтеза АТФ до энергетического обеспечения транспорта веществ, а также для движения бактерий (Болдырев, 1985; Скулачев, 1985). Хорошо известно, что содержание транспортных ферментов уникально для каждого биологического вида. Соответственно, элементные профили будут отражать состояние мембранных систем, являющихся межфазными границами. Такие изменения физиологического состояния как процессы спорооб-

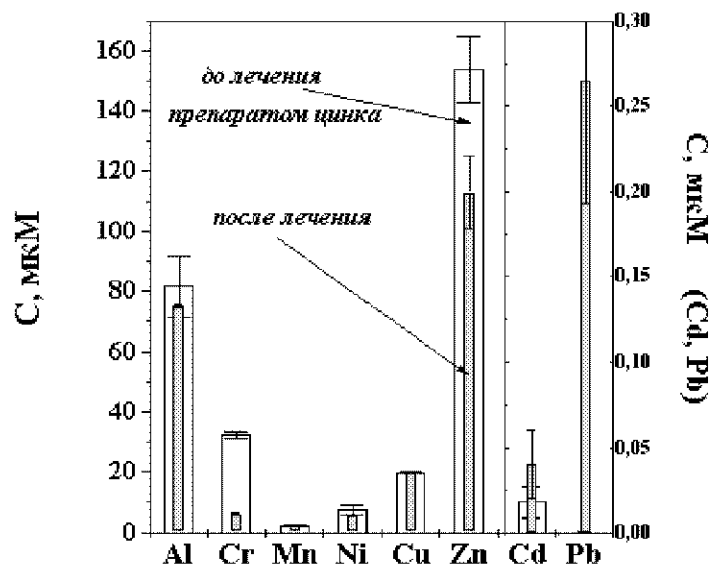


Рис. 4. Элементный профиль венозной крови человека до и после курса цинкита.

разования у бактерий, прорастания лукович, формирование новых клеточных форм (колоний, ультрамелкие) при росте микобактерий туберкулеза сопровождаются резкими изменениями формы и, следовательно, межфазных границ тоже. Это, в свою очередь, должно феноменологически отражаться и на изменении суммарного содержания металлов, являющихся составными частями (кофакторами, частями коферментов) всех мембранных ферментов, а также из-за изменения состояния транспортных мембранных систем.

Представленные по Zn^{2+} -зависимому изменению субпопуляционного состава микобактерий туберкулеза данные открывают перспективу в применении сульфата цинка как субстанции для препарата, обеспечивающего перевод микобактерий туберкулеза в клеточную форму, доступную для фагоцитоза. Такое применение сульфата цинка перспективно для уменьшения побочных эффектов при антибактериальной химиотерапии. Введение сульфата цинка в практику противотуберкулезных исследований облегчается, так как $ZnSO_4$ и органические комплексы цинка, внесены в Государственный реестр лекарственных средств и применяются для лечения инфекционных заболеваний (ларингиты, вагиниты), кожных поражений (в том числе псориаза), фиброза легких и легочной недостаточности.

Можно предполагать, что постоянство элементных профилей должно соблюдаться и для человеческого организма. Например, реакцией на пероральное введение препарата, содержащего металл, будет изменение соотношений металлов в уравнении (1). В соответствии с принципом взаимной зависимости содержания металлов следует ожидать, что изменится концентрация в определенной ткани не только вводимого металла, но и других. Такое предполагаемое явление может лежать в основе успеш-

ного многофункционального применения в химиотерапии неорганических соединений, что показывает как отвергнутый опыт прошлых времен по аллопатическому применению препаратов мышьяка, ртути (Альберт, 1989) (в настоящее время — компоненты многих гомеопатических средств (Плетенева и др., 2002)), так и современные исследования, основанные на кинетическом контроле содержания элементов (Кудрин и др., 2000). Аккуратная проверка этой гипотезы еще впереди, хотя эффективность “элементной” химиотерапии доказана уже сегодня (Кудрин и др., 2000).

Литература

- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. 1991. Микроэлементозы человека. М.: Медицина. 494 с.
- Альберт А. 1989. Избирательная токсичность. Т.2. М.: Медицина. 428 с.
- Басоло Ф., Пирсон Р. 1971. Механизмы неорганических реакций. М.: Мир. 592 с.
- Болдырев А.А. 1985. Биологические мембраны и транспорт ионов. М.: Наука. 350 с.
- Быканова С.Н., Суздаева О.С., Серегина О.Б., Ковалева А.А., Комиссарова И.А., Плетенева Т.В., Сыроешкин А.В. 2003. Использование клеточного биосенсора *Spirostomum ambigua* для характеристики биологической активности компонентов фармацевтических препаратов // Электронный журнал “Исследовано в России”. № 98. С.1114–1129. <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2003/098.pdf>
- Вернадский В.И. 1931. О химическом элементарном составе рясок (*Lemna*) как видовом признаке // ДАН СССР. С.148–152.
- Вернадский В.И. 1987. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения. М.: Наука. 340 с.
- Елпатьевский П.В. 1993. Геохимия миграционных потоков в природных и природно-техногенных геосистемах. М.: Наука. 253 с.
- Ершов Ю.А. 1998. Квазихимические модели роста биологических популяций под действием ингибиторов и промоторов // Ж. физ. химии. Т. 72. № 3. С.553–559.
- Ершов Ю.А., Плетенева Т.В. 1989. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М.: Медицина. 272 с.
- Кудрин А.А., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г. 2000. Иммунофармакология микроэлементов. М.: изд-во КМК. 456 с.
- Плетенева Т.В. 1993. Прогнозирование экологической опасности неорганических соединений по их физико-химическим свойствам: Автореф. дис. ... д-ра химических наук. М. 84 с.
- Плетенева Т.В., Суздаева О.С., Сыроешкин А.В. 2002. Гомеопатические лекарственные средства неорганической природы: за и против // Фармация. № 6. С.35–39.
- Скулачев В.П. 1985. Энергетика биологических мембран. М.: Наука. 345 с.

- Сусликов В.Л. 2000. Геохимическая экология болезней. Т.2. Атомовиты. М.: Гелиос АРВ. 672 с.
- Сыроешкин А.В., Гребенникова Т.В., Байкова В.Н., Ковалева А.А., Лебедев И.М., Бикетов с.Ф., Плетенева Т.В., Фролов В.А. 2002. Новый подход к исследованию патофизиологии клетки: изучение распределения клеток по размерам и форме как метод диагностики и мониторинга заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика. № 5. С.35–40.
- Сыроешкин А.В., Гребенникова Т.В., Березинская Т.Л., Плетенева Т.В., Глущенко Н.Н., Аветисян А., Бикетов с.Ф. 2001. Колониеобразование у прокариот как проблема инфекционной патологии // Вестник РУДН. Серия "Медицина". № 3.
- Сыроешкин А.В., Плетенева Т.В., Гребенникова Т.В., Березинская Т.Л., Глущенко Н.Н. 2001. Образование ассоциатов и колоний у прокариот как ответ на изменение состава окружающей среды // Материалы X международного симпозиума "Эколого-физиологические проблемы адаптации". 29–31 января 2001 г. М.: Изд-во РУДН. С.513–514.
- Сыроешкин А.В., Синюк Т.Ф., Лебедев И.М., Плетенева Т.В., Кирьянов С.В. 2000. Изучение антагонизма в токсическом действии ионов меди и цинка в водных растворах // Метеорология и гидрология. № 10. С.55–61.
- Сыроешкин А.В., Суздалева О.В., Кискина Л.П., Долгополова В.А., Быканова С.Н., Плетенева Т.В. 2001. Кинетическое описание взаимодействия клетки с низкомолекулярными лигандами // Вестник РУДН. № 3. С.25–32.
- Туманова А.Л., Еременко А.И. 2002. Микроэлементозы и их влияние на возникновение и клинику диабетических, атеросклеротических и сосудистых нейроретинопатий. Краснодар. 228 с.
- Уэбб Л. 1966. Ингибиторы ферментов и метаболизма. М.: Мир. 862 с.
- Фитин А.Ф. 2003. Причинная связь высокого уровня заболеваемости детей с качеством питьевой воды в г. Зеленограде. <http://ecotox.narod.ru/zelenograd.htm>
- Хьюз М. 1983. Неорганическая химия биологических процессов. М: Мир. 414 с
- Шлеева М.О., Мукамолова Г.В., Телков М.В., Березинская Т.Л., Сыроешкин А.В., Бикетов с.Ф., Каприльянц А.С. 2003. Образование "некультивируемых" клеток *Mycobacterium tuberculosis* и их оживление // Микробиология. Т.72. № 1. С.1–8.
- Anke M., Groppe B., Kronemann H., Grun M. 1984. Nickel an essential element // IARC Sci. Publ. Vol.53. P.339–365.
- Chan S., Gerson B., Subramaniam S. 1998. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health // Clin. Lab. Med. Vol.18. No.4. P.673–685.
- Coquery M., Villeneuve J.P. 2001. Final report on the Split Sampling Exercises and Quality Assurance Activities. ICWS. Amsterdam. EU Project Number ENVRUS9602.
- Liu J., Kershaw W.C., Klaassen C.D. 1991. The protective effect of metallothionein on the toxicity of various metals in primary hepatocyte culture // Toxicol. Appl. Pharmacol. Vol.107. P.27–34.
- Rukgauer M., Zeyfang A. 2002. Chromium determinations in blood cells: clinical relevance demonstrated in patients with diabetes mellitus type 2 // Biol. Trace Elem. Res. Vol.86. No.3. P.193–202.
- Windisch W. 2002. Interaction of chemical species with biological regulation of the metabolism of essential trace elements // Anal. Bioanal. Chem. Vol.372. No.3. P.421–425.