НАУКА ЮГА РОССИИ 2023 Т. 19 № 4 С. 67–73
SCIENCE IN THE SOUTH OF RUSSIA 2023 VOL. 19 No 4 P. 67–73

БИОЛОГИЯ

УДК 57.023
DOI: 10.7868/S25000640230406

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МОДИФИКАЦИИ ИЗОТОПНОГО ^{2}H/^{1}H-СОСТАВА СРЕДЫ НА ПРИРОСТ БИОМАССЫ И ДЫХАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ *SHEWANELLA ONEIDENSIS* MR-1

© 2023 г. Н.Н. Волченко[1], А.А. Самков[1], А.А. Худокормов[1], А.А. Талько[1], В.В. Малышко[2, 3], Е.В. Барышева[2], О.Н. Устыменко[4], О.М. Лясота[3], М.Г. Барышев[3, 5]

Аннотация. Исследовано влияние модификации изотопного ^{1}H/^{2}H-состава среды на прирост биомассы и дыхательную активность бактериальной культуры *Shewanella oneidensis* MR-1, а также проведено экспериментальное исследование гипотезы изотопного резонанса Р.А. Зубарева. Оценку роста культур в среде инкубации проводили через измерение оптической плотности с помощью мультипланшетного фотометра Thermo Scientific Multiskan FC. Для определения оптической плотности использован фотометр Multiscan FC для ИФА-исследований в микропланшетах. Определение концентрации дейтерия в полученной среде было проведено на импульсном ЯМР-спектрометре JEOL JNM-ECA 400MHz. Группы с содержанием ^{2}H 150, 350 и 370 ppm показывают положительную динамику как по приросту биомассы, так и по выбросу CO_2 ($p < 0{,}05$). При уровне ^{2}H в 200 ppm на всем протяжении эксперимента выбросы CO_2 несколько меньше, чем во всех экспериментальных группах, за исключением измерения через 14 часов. Изменение естественного соотношения изотопов в некоторых структурных компонентах живых систем сопровождается модификацией некоторых механизмов биохимических реакций у биологических объектов, что обусловлено, например, компартментализацией, и в целом это может привести к более быстрой адаптации под воздействием различных стрессовых факторов. Полученные результаты можно объяснить наличием явления, известного как изотопный шок, который может быть реализован за счет формирования изотопного градиента, стимулирующего работу системы неспецифической защиты, приводящего к накоплению биологически активных защитных факторов в организме.

Ключевые слова: изотоп, протий, дейтерий, изотопный шок, биологические системы, бактериальная культура.

STUDY OF THE INFLUENCE OF MODIFICATION OF THE ^{2}H/^{1}H ISOTOPIC COMPOSITION OF THE MEDIUM ON THE GROWTH OF BIOMASS AND RESPIRATORY ACTIVITY OF THE BACTERIAL CULTURE *SHEWANELLA ONEIDENSIS* MR-1

N.N. Volchenko[1], A.A. Samkov[1], A.A. Khudokormov[1], A.A. Talko[1], V.V. Malyshko[2, 3], E.V. Barysheva[2], O.N. Ustymenko[4], O.M. Lyasota[3], M.G. Baryshev[3, 5]

Abstract. The work investigated the effect of modification of the ^{1}H/^{2}H isotopic composition of the medium on the growth of biomass and respiratory activity of the bacterial culture *Shewanella oneidensis* MR-1.

[1] Кубанский государственный университет (Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation), Российская Федерация, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149, e-mail: volchenko.n@mail.ru

[2] Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation), Российская Федерация, 350063, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4, e-mail: intro-2@rambler.ru

[3] Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук (Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russian Federation), Российская Федерация, 344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41, e-mail: 4098789@mail.ru

[4] Марийский государственный университет (Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation), Российская Федерация, 424000, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1, e-mail: ustol@list.ru

[5] Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии (All-Russian Research Institute of Phytopathology, Moscow Region, Russian Federation), Российская Федерация, 143050, Московская обл., Одинцовский р-н, пгт Большие Вязёмы, ул. Институт, владение 5, e-mail: baryshev_mg@mail.ru

An experimental study of the theory of isotope resonance by R.A. Zubarev was carried out. The growth of cultures in the incubation medium was assessed by measuring optical density using a Thermo Scientific Multiskan FC multiplate photometer. To determine the optical density, a Multiscan FC photometer for ELISA studies in microplates was used. The determination of the deuterium concentration in the resulting medium was carried out using a JEOL JNM-ECA 400MHz pulsed NMR spectrometer. It was found that groups with ^{2}H contents of 150, 350 and 370 ppm demonstrated positive trends in both biomass growth and CO_2 emissions ($p < 0.05$). At a ^{2}H level of 200 ppm throughout the experiment, CO_2 emissions were slightly less than in all control groups, with the exception of measurements after 14 hours. It has been established that a change in the natural ratio of isotopes in some structural components of living systems is accompanied by a modification of some mechanisms of biochemical reactions in biological objects, which is due to, for example, compartmentalization and, in general, this can lead to faster adaptation under the influence of various stress factors. The obtained results can be explained by the presence of a phenomenon known as "isotope shock" which can be realized through the formation of an isotope gradient that stimulates the work of the nonspecific defense system, leading to the accumulation of biologically active protective factors in the body.

Keywords: isotope, protium, deuterium, isotope shock, biological systems, bacterial culture.

ВВЕДЕНИЕ

Вода, являясь основой жизнедеятельности любого организма и жизни в целом, а также наиболее целесообразным веществом для изучения вследствие достаточно выраженного различия в массах составляющих ее изотопов, прежде всего протия (^{1}H) и дейтерия (^{2}H), позволяет исследовать физико-химические эффекты в биосистемах, вызываемые изменением изотопного состава окружающей среды [1–3].

В ряде работ доказано, что даже при небольших процентных отклонениях от среднего содержания дейтерия в океанической воде биологические системы показывают отклик на модифицированный изотопный ^{1}H/^{2}H-состав окружающей среды [4]. Обнаружены эффекты не только положительного или стимулирующего, но и негативного (ингибирующего) характера. Часто при повышении концентрации дейтерия от 150 до 600–800 ppm биологические объекты показывают более быстрый рост и ускоренное деление клеток, а нередко и изменение целостной структуры клетки. Известно, что эксперименты, выполненные при гораздо большей концентрации дейтерия в воде, показали более выраженные эффекты, хотя последние в большей мере характеризовались ингибирующим влиянием на живые объекты. Однако при более слабом обогащении среды некоторые клетки испытывали дефицит тяжелых изотопов [5].

Особое внимание следует обратить на влияние изотопного состава среды на молекулярную динамику молекулы ДНК. Показано, что сингулярные замены атома протия на дейтерий в водородных связях между парами азотистых оснований молекулы ДНК приводят к изменению частоты возникновения ее открытых состояний, которые, в свою очередь, являются обязательным условием функциональной активности молекулы [6; 7].

Влияние воды с обедненным по дейтерию составом на клеточном и тканевом уровне отмечено в ряде исследований на биологических объектах животного и растительного происхождения. При снижении содержания ^{2}H в инкубационной среде наблюдается более высокая генерация (на 35 %) перекиси водорода митохондриями, выделенными из печени крыс, потреблявших воду с низкой концентрацией дейтерия. Выявленное изменение функциональной активности митохондрий свидетельствует о способности организма животных адаптироваться к обедненному дейтерием питьевому рациону, что, возможно, связано с образованием трансмембранного изотопного градиента ^{2}H/^{1}H [8; 9].

Более существенные изменения по сравнению с молекулярным, органоидным и клеточным уровнями наблюдались при изучении воздействия воды с пониженным содержанием дейтерия на внутренние органы и организм в целом. Показано, что у мышей, потреблявших воду с обедненным по дейтерию составом, снижалась частота депрессивноподобных признаков, что объясняется влиянием на активность серотонинергических механизмов регуляции функционирования нервной ткани. Чувствительность центральной нервной системы к колебаниям изотопного состава воды подтверждена экспериментами на крысах линии Вистар, потреблявших воду с δ^2H в диапазоне от −827 до −807 ‰. Они продемонстрировали по сравнению с крысами, которые пили воду с δ^2H в диапазоне от −69 до −37 ‰, снижение страха и тревоги в незнакомой обстановке [10; 11].

Даже при незначительном изменении изотопного состава наблюдается так называемое явление изотопного шока у прокариотических клеток. Установлено, что организмы с более сложной структурой сильнее реагируют на изменения изотопного состава через несколько поколений, тогда как у микроорганизмов ответную реакцию наблюдают гораздо раньше (от нескольких суток до нескольких недель), что значительно ускоряет получение результатов при подобных экспериментах.

Более подробно гипотезу изотопного резонанса в своих работах рассмотрел Р.А. Зубарев с соавторами [12; 13], обосновав математически линейную корреляцию между средней и моноизотопной массой земных молекул, составленных из биогенных элементов C, H, N, O. Кроме того, Р.А. Зубарев установил, что явление изотопного шока при $^{1}H/^{2}H$-обмене возможно при содержании дейтерия 350–400 ppm.

Вместе с тем в настоящее время не имеется достоверного способа предсказывать реакцию биологической системы на изменения ее изотопного состава. Поэтому целью настоящей работы являлось исследование влияния модификации изотопного $^{1}H/^{2}H$-состава среды на прирост биомассы и дыхательную активность бактериальной культуры *Shewanella oneidensis* MR-1, а также экспериментальное исследование гипотезы изотопного резонанса Р.А. Зубарева.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использован штамм грамотрицательных бактерий *Shewanella oneidensis* MR-1, полученный из Всероссийской коллекции микроорганизмов для осуществления научно-исследовательской деятельности.

Shewanella является факультативным анаэробом с достаточно широким спектром акцепторов электронов (нитрат, нитрит, Cr(VI), U(IV), Fe(III), Mn(IV), фумарат, триметиламин, диметилсульфоксид, сульфит, тиосульфат).

В процессе роста виды рода *Shewanella* способны утилизировать широкий спектр источников углерода: лактат, ацетат, пируват, N-ацетилглюкозоамин, некоторые аминокислоты, азотистые основания. Такой широкий спектр используемых источников углерода не только объясняется значительным различием в типе местообитаний бактерий этого рода, но и, возможно, является механизмом приспособления к изменяющимся условиям самого местообитания.

В качестве среды для культивирования микроорганизмов использовали «Питательный бульон для культивирования микроорганизмов сухой (ГРМ-бульон)» ТУ 9398-021-78095326-2006. Бульоны готовили на воде, различной по содержанию дейтерия в диапазоне от 150 до 600 ppm (150 ppm – контрольная группа). Культивирование производили в объемах по 100 мкл в плоскодонных лунках стерильных 96-луночных планшетов в стационарных условиях при 30 °C в термостате.

Определение концентрации дейтерия в полученной среде было проведено на импульсном ЯМР-спектрометре JEOL JNM-ECA 400MHz в центре коллективного пользования «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Кубанского государственного университета (г. Краснодар) по модифицированной методике ФР.1.31.1999.00073 «Методика выполнения измерений содержания дейтерия в воде, водно-органических и органических растворах методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса» [14].

Оценку роста культур в среде инкубации проводили через измерение оптической плотности с помощью мультипланшетного фотометра Thermo Scientific Multiskan FC при $\lambda = 620$ нм. MicroResp™ – это дыхательная система на основе микропланшетов, состоящая из 96 лунок, с помощью которых одновременно можно изучить 96 образцов и их реакцию на органические субстраты, тяжелые металлы и другие соединения. MicroResp™ был разработан для измерения выделения CO_2 за короткие периоды времени (4–6 часов) при 25 °C [15].

Индикаторный реагент, состоящий из раствора агара и индикатора, которым заполняется 96-луночная микроплата, готовится отдельно и объединяется перед использованием в соотношении 1 : 2 (агар : индикатор). В состав входит: индикаторный реагент 500 мл, крезол красный – 9,375 мг, хлорид калия (KCl) – 8385 мг, бикарбонат натрия ($NaHCO_3$) – 157,5 мг, агар – 7500 мг. Необходимое количество агара разбавляли в 250 мл дистиллированной воды. Индикаторный реагент также разбавляют в дистиллированной воде в объеме 500 мл и нагревают на водяной бане до 60 °C. Как только температура каждого раствора уравновешивалась, индикаторный реагент и агар переносили в химический стакан и тщательно перемешивали при температуре 60 °C. Далее полученный раствор с помо-

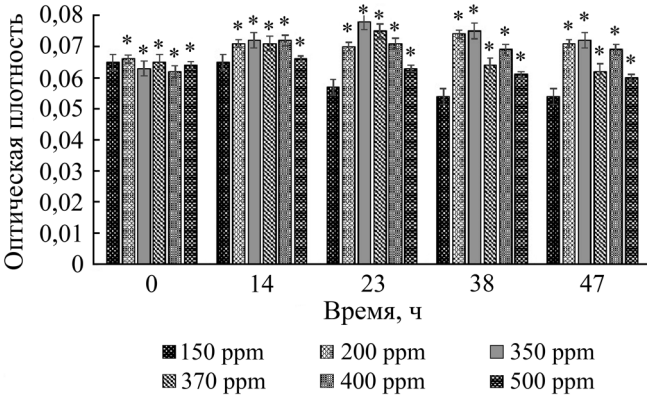

Рис. 1. Оптическая плотность среды с культурой *Shewanella* в зависимости от соотношения $^2H/^1H$ (для основных резонансных концентраций дейтерия) в диапазоне от 0 до 47 часов после начала измерений. Статистическое отклонение $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического. * – $p < 0{,}05$ относительно контрольной группы.

Fig. 1. Optical density of the medium with *Shewanella* culture depending on the $^2H/^1H$ ratio (for the main resonance concentrations of deuterium) in the range from 0 to 47 hours after the start of measurements. Statistical deviation $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, m is the error of the arithmetic mean. * – $p < 0.05$ relative to the control group.

щью 8-канальной пипетки распределяли в лунки микропланшета. Индикаторный реагент хранили в темноте при комнатной температуре (25 °C). Для определения оптической плотности использовали фотометр MultiscanFC для ИФА-исследований в микропланшетах при длине волны поглощения 570 нм.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверным считали различие при $p < 0{,}05$. Достоверность явления резонанса для имеющихся содержаний $^2H/^1H$ определяли с использованием непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенных исследований было отмечено, что пик как роста, так и убыли биомассы бактерий для использованных соотношений $^2H/^1H$ находится в диапазоне от 14 до 23 часов (рис. 1), в дальнейшем практически все образцы выходят на плато с небольшими изменениями: от 114,8 % при 370 ppm до 133,4 % при 350 ppm в сравнении с контролем 150 ppm, принятым за 100 % ($p < 0{,}05$). Вместе с тем при культивировании микроорганизмов в среде с содержанием ^2H 370 ppm выявлено более выраженное снижение оптической плотности по сравнению с другими $^2H/^1H$-модифицированными средами. Для диапазона содержания ^2H 350–400 ppm пик культивирования происходит практически через сутки (через 23 часа). Заметим, что бактерия *Shewanella* показывает наибольший прирост биомассы при содержании ^2H 200, 350, 370, 400 ppm на всем промежутке времени, что является подтверждением приведенной ранее гипотезы. При 500 ppm отмечены недостоверные изменения в сравнении с контрольной группой 150 ppm ($p > 0{,}05$).

Можно отметить проявление изотопного резонанса с приростом биомассы через 14 часов (рис. 2) после начала культивирования для содержаний ^2H 200 ppm (на 9,2 %), 350 ppm (на 10,8 %), 370 ppm

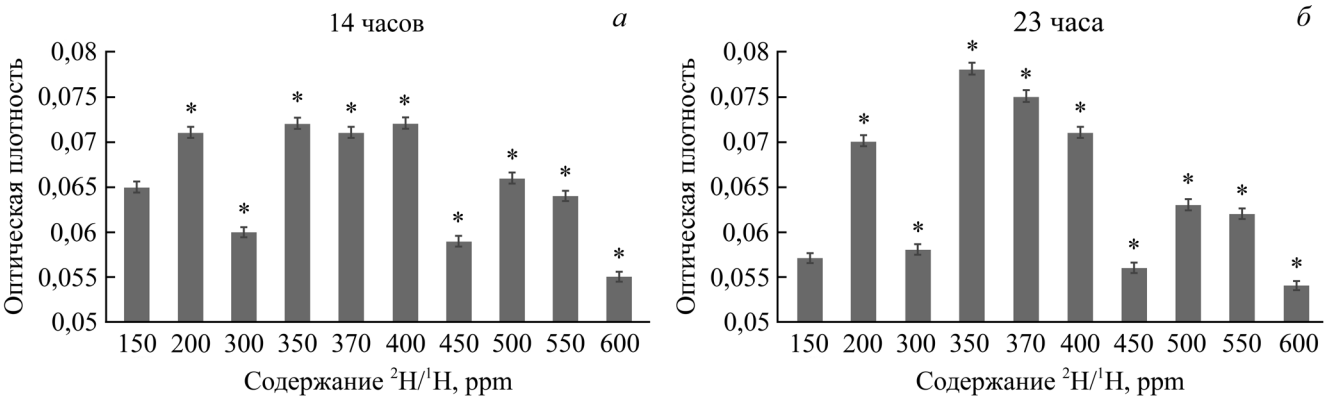

Рис. 2. Оптическая плотность среды, содержащей *Shewanella*, отражающая прирост биомассы в зависимости от соотношения $^2H/^1H$: *а* – через 14 часов после начала культивирования; *б* – через 23 часа после начала культивирования. Статистическое отклонение $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического. * – $p < 0{,}05$ относительно контрольной группы.

Fig. 2. Optical density of the medium containing *Shewanella*, reflecting the increase in biomass depending on the $^2H/^1H$ ratio: *a* – 14 hours after the start of cultivation; *б* – 23 hours after the start of cultivation. Statistical deviation $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, m is the error of the arithmetic mean. * – $p < 0.05$ relative to the control group.

(на 9,3 %) и 400 ppm (на 10,7 %), а также снижение биомассы при 300, 450 и 600 ppm на 7,7, 9,2 и 15,4 % соответственно ($p < 0,05$). При 550 ppm отмечены недостоверные изменения в сравнении с контрольной группой 150 ppm ($p > 0,05$).

При измерении спустя 23 часа изотопный резонанс наблюдается для содержаний ^2H 200, 350, 370 и 400 ppm, сопровождающийся приростом биомассы на 22,8, 36,9, 31,6 и 24,6 % соответственно ($p < 0,05$). При этом наиболее выраженный резонанс отмечен при 350 и 370 ppm, что подтверждает гипотезу изотопного резонанса Р.А. Зубарева (рис. 2).

В ходе исследования было отмечено, что пик как увеличения, так и уменьшения продукции CO_2 бактериями для данных соотношений $^2H/^1H$ находится в диапазоне от 14 до 23 часов (рис. 3*а*, *б*), в дальнейшем практически все образцы выходят на плато с небольшими изменениями, однако кюветы с повышенной концентрацией ^2H_2O показывают прирост CO_2, о чем свидетельствует увеличение оптической плотности. Так, для изученных резонансных содержаний ^2H в диапазоне от 350 до 400 ppm пик культивирования выявлен через 14 часов. Отметим, что *Shewanella* показывает наименьший уровень выброса двуокиси углерода при содержании ^2H 350, 370, 450 и 500 ppm на всем промежутке времени. Следует отметить, что 450 и 500 ppm, вероятно, являются резонансными концентрациями, установленными в данном эксперименте, так как прирост составил 9,7 и 10,0 % соответственно ($p < 0,05$).

Следует указать на появление изотопного резонанса через 14 часов (рис. 3*а*) после начала культивирования для содержания ^2H 200 и 300 ppm, тогда как при 350, 370, 450, 500, 550 и 600 ppm был выявлен спад активности *Shewanella*. При этом для 400 ppm не установлены достоверные изменения в сравнении с контрольными показателями при 150 ppm.

При измерении спустя 23 часа от начала эксперимента (рис. 3*б*) уменьшение выброса CO_2 наблюдается для содержаний ^2H в диапазоне от 350 до 600 ppm с незначительными колебаниями. Сильнее всего указанный эффект был выражен при 350, 370, 500 и 600 ppm – на 13,4, 14,8, 19,7 и 15,3 % соответственно ($p < 0,05$).

Через 38 часов (рис. 3*в*) рост выброса CO_2 становится незначительным, общие результаты выходят на плато, однако можно заметить, что при этом прирост в целом уменьшается в среднем на 7,4 % ($p < 0,05$) практически для всех испытуемых групп.

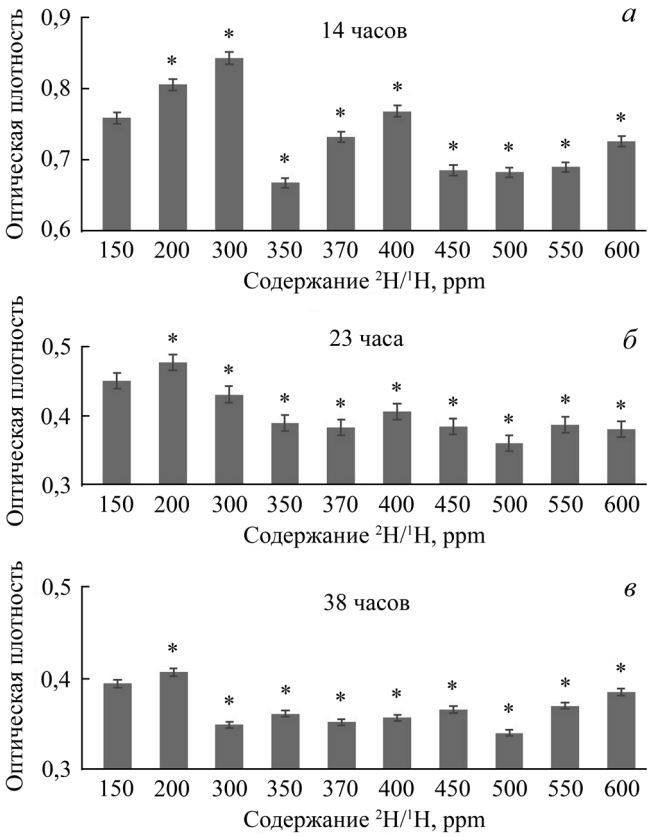

Рис. 3. Оптическая плотность среды, содержащей *Shewanella*, отражающая продукцию CO_2 в зависимости от соотношения $^2H/^1H$: *а* – через 14 часов после начала культивирования; *б* – через 23 часа после начала культивирования; *в* – через 38 часов после начала культивирования. Статистическое отклонение $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического. * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы.

Fig. 3. Optical density of the medium containing *Shewanella*, reflecting CO_2 production depending on the $^2H/^1H$ ratio: *a* – 14 hours after the start of cultivation; *б* – 23 hours after the start of cultivation; *в* – 38 hours after the start of cultivation. Statistical deviation $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, m is the error of the arithmetic mean. * – $p < 0.05$ relative to the control group.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что группы с содержанием ^2H 150, 350 и 370 ppm показывают аналогичный результат в обоих опытах – как по приросту биомассы, так и по выбросу CO_2 ($p < 0,05$). В то же время бактерии при концентрациях ^2H 350 и 370 ppm выделяют существенно меньшее количество CO_2, хотя до этого у них значительно ускорялась пролиферация клеток, что может говорить о нарастающем угнетении метаболизма, в результате чего оптическая плотность культуры постепенно снижается (с 23 по 47 час эксперимента). Важно от-

метить, что при уровне ^2H в 200 ppm на всем протяжении эксперимента выбросы CO_2 несколько меньше, чем в других экспериментальных группах, за исключением измерения через 14 часов. В то же время прирост биомассы при 200 ppm ощутимо выше, чем у других экспериментальных групп, и сравним с таковым при 370 и 400 ppm, что может также свидетельствовать о возможном резонансном эффекте. Можно предположить, что подобным образом у бактерий проявляется феномен изотопного шока. Вероятно, при таком незначительном обогащении бульона ^2H_2O в большей мере ускоряется пролиферация клеток, тогда как другие процессы жизнедеятельности микроорганизмов изменяются менее выраженно. Кроме того, можно сделать вывод о том, что содержание ^2H 300 ppm является резонансной концентрацией, при которой *Shewanella* факультативно переключается с процессов дыхания на брожение в первые 14 часов, в результате чего выбросы CO_2 снижаются, а также наблюдается сокращение прироста биомассы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты можно объяснить наличием явления, известного как изотопный шок, который может быть реализован за счет формирования изотопного градиента, стимулирующего работу системы неспецифической защиты, приводящего к накоплению биологически активных защитных факторов в организме.

Изменения соотношения тяжелых и легких изотопов биогенных элементов вызывают квантовые (туннельные), термодинамические и, следовательно, кинетические изотопные эффекты, проявляющиеся в природных условиях в ускорении, замедлении или разветвлении метаболических реакций, а также в изменении скорости поступления метаболитов по транспортным каналам, что приводит к локальным колебаниям пула биологически активных веществ в отдельных компартментах или органеллах клетки. Более того, изменение естественного соотношения изотопов в некоторых структурных компонентах живых систем сопровождается модификацией некоторых механизмов биохимических реакций у биологических объектов, что обусловлено, например, компартментализацией, и в целом это может привести к более быстрой адаптации под воздействием различных стрессовых факторов.

С помощью использования явления изотопного резонанса в живых системах можно расширить лечебные возможности адъювантной и других видов терапии за счет применения разумной полиизотопной коррекции, которая может быть более эффективной, чем моноизотопное лечение.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ЮНЦ РАН № 122020100351-9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

1. Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E., Dzhimak S. 2019. Possible mechanisms of biological effects observed in living systems during $^2H/^1H$ isotope fractionation and deuterium interactions with other biogenic isotopes. *Molecules*. 24(22): 4101. doi: 10.3390/molecules24224101
2. Syroeshkin A.V., Antipova N.V., Zlatska A.V., Zlatskiy I.A., Skylska M.D., Grebennikova T.V., Goncharuk V.V. 2018. The effect of the deuterium depleted water on the biological activity of the eukaryotic cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 50: 629–633. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.05.004
3. Lobyshev V.I. 2018. Biphasic response of biological objects on variation of low deuterium concentration in water. *International Journal of High Dilution Research*. 17(2): 12–13. doi: 10.51910/ijhdr.v17i2.929
4. De Wit J.C., van der Straaten C.M., Mook W.G. 1980. Determination of the absolute hydrogen isotopic ratio of VSMOW and SLAP. *Geostandards Newsletter*. 4(1): 33–36. doi: 10.1111/j.1751-908X.1980.tb00270.x
5. Zlatska A., Gordiienko I., Vasyliev R., Zubov D., Gubar O., Rodnichenko A., Syroeshkin A., Zlatskiy I. 2018. *In vitro* study of deuterium effect on biological properties of human cultured adipose-derived stem cells. *Scientific World Journal*. 2018: 5454367. doi: 10.1155/2018/5454367
6. Dzhimak S.S., Svidlov A.A., Basov A.A., Baryshev M.G., Drobotenko M.I. 2018. The effect of single deuterium substitutions for protium in a DNA molecule on the occurrence of open states. *Biophysics*. 63(4): 497–500. doi: 10.1134/S0006350918040061
7. Dzhimak S.S., Drobotenko M.I., Basov A.A., Svidlov A.A., Fedulova L.V., Lyasota O.M., Baryshev M.G. 2018. Mathematical modeling of open state in DNA molecule depending on the deuterium concentration in the surrounding liquid media at different values of hydrogen bond disruption energy. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 483: 359–362. doi: 10.1134/S1607672918060169
8. Wang H., Zhu B., He Z., Fu H., Dai Z., Huang G., Li B., Qin D., Zhang X., Tian L., Fang W., Yang H. 2013. Deuterium-depleted water (DDW) inhibits the proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells *in vitro*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 67: 489–496. doi: 10.1016/j.biopha.2013.02.001
9. Boros L.G., D'Agostino D.P., Katz H.E., Roth J.P., Meuillet E.J., Somlyai G. 2016. Submolecular regulation of

cell transformation by deuterium depleting water exchange reactions in the tricarboxylic acid substrate cycle. *Medical Hypotheses*. 87: 69–74. doi: 10.1016/j.mehy.2015.11.016

10. Basov A.A., Kozin S.V., Bikov I.M., Popov K.A., Moiseev A.V., Elkina A.A., Dzhimak S.S. 2019. Changes in prooxidant-antioxidant system indices in the blood and brain of rats with modelled acute hypoxia which consumed a deuterium-depleted drinking diet. *Biology Bulletin*. 46(6): 531–535. doi: 10.1134/S1062359019060049
11. Kravtsov A.A., Kozin S.V., Elkina A.A., Shashkov D.I., Baryshev M.G., Vasilevskaya E.R., Fedulova L.V., Popov K.A., Malyshko V.V., Moiseev A.V. 2018. Effect of drinking ration with reduced deuterium content on brain tissue prooxidant-antioxidant balance in rats with acute hypoxia model. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. 8(2): 42–51. doi: 10.6000/1927-5951.2018.08.02.3
12. Xie X., Zubarev R.A. 2014. Effects of low-level deuterium enrichment on bacterial growth. *PLoS ONE*. 9(7): e102071. doi: 10.1371/journal.pone.0102071
13. Rodin S., Rebellato P., Lundin A., Zubarev R.A. 2018. Isotopic resonance at 370 ppm deuterium negatively affects kinetics of luciferin oxidation by luciferase. *Scientific Reports*. 8(1): 16249. doi: 10.1038/s41598-018-34704-0
14. Dzhimak S.S., Basov A.A., Kopytov G.F., Kashaev D.V., Sokolov M.E., Artsybasheva O.M., Sharapov K.S., Baryshev M.G. 2015. Application of NMR spectroscopy to the determination of low concentrations of nonradioactive isotopes in liquid media. *Russian Physics Journal*. 58(7): 923–929. doi: 10.1007/s11182-015-0591-9
15. *What is MicroResp™?* URL: https://www.microresp.com (дата обращения: 15.03.2023).

Поступила 10.10.2023