

А.А. Басов, М.Г. Барышев, С.С. Джимаков, И.М. Быков, Р.И. Сепиашвили, И.И. Павлюченко

Влияние воды с модифицированным изотопным составом на показатели свободнорадикального окисления *in vivo*

С помощью ядерного магнитного резонанса изучено влияние воды с модифицированным изотопным составом на содержание дейтерия в крови, проведена оценка состояния прооксидантно-антиоксидантной системы в крови и лиофилизированных тканях (печень, почки) под длительном ее в условиях моделированного окислительного стресса. Рассмотрены возможные механизмы реализации прямого и косвенного антиоксидантного эффекта этой воды и перспективы ее использования для нутриционной коррекции нарушений окислительного метаболизма в организме при особых физиологических состояниях и в клинической практике.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление, антиоксиданты, окислительный стресс, дейтерий, электронный парамагнитный резонанс.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных пищевых веществ для коррекции антиоксидантного потенциала организма является вода с модифицированным изотопным составом (ВМИС), например, вода с пониженным содержанием дейтерия [1]. Известно, что человек в физиологических условиях потребляет до 2–3 л жидкости в сутки, поэтому изменение структуры питания за счет ВМИС с пониженным содержанием дейтерия может оказывать влияние на показатели антиоксидантной системы (АОС). Во всем мире в последние годы достаточно активно изучаются различные эффекты ВМИС с пониженным содержанием дейтерия – основное ее действие на организм заключается в постепенном снижении содержания дейтерия в биологических жидкостях и тканях за счёт реакций изотопного обмена. В научной литературе чаще описаны биологические эффекты ВМИС, тогда как молекулярные механизмы ее действия на организм еще полностью не исследованы. ВМИС с пониженным содер-

жением дейтерия оказывает влияние на рост опухолевых клеток различных культур [18, 20, 23], обладает иммуномодулирующим свойством [15, 16, 19], влияет на обмен пероксида водорода в печени [7]. Все вышеперечисленные примеры показывают, насколько велика роль изотопного состава воды для молекулярных процессов в организме, а, следовательно, при введении ВМИС с пониженным содержанием дейтерия в рацион питания людей при состояниях, сопровождающихся развитием оксидативного стресса (ОС), возможно повышение потенциала эндогенной АОС и предупреждение осложнений [22]. Таким образом, все более широкое использование такой воды как у людей с различными патологическими состояниями, так и для оздоровления (фитнес), а также в профессиональном спорте, требует детального изучения молекулярных механизмов ее действия, что позволит более рационально использовать эффекты.

Цель нашего исследования – оценить влияние изотопного обмена на показатели

© А.А. Басов, М.Г. Барышев, С.С. Джимаков, И.М. Быков, Р.И. Сепиашвили, И.И. Павлюченко

свободнорадикального окисления тканей и состояние антиоксидантной системы крови у лабораторных животных при использовании в пищевом рационе воды с модифицированным изотопным составом с пониженным содержанием дейтерия в физиологических условиях и при воспалительных процессах.

МЕТОДИКА

Объектом исследования была кровь и гомогенаты органов (печень, почки) крыс-самцов массой 90–100 г. Животные были разделены на 3 группы: I – крысы, получавшие дистиллированную минерализованную воду (158 млн^{-1}) в течение 30 сут, $n=40$), II – получавшие дистиллированную минерализованную воду (158 млн^{-1}) в течение 30 сут, имеющие гнойное воспаление мягких тканей, $n=40$), III – получавшие дистиллированную минерализованную воду с пониженным содержанием дейтерия (40 млн^{-1}) в течение 30 сут, имеющие гнойное воспаление мягких тканей, $n=40$).

Воду с пониженным содержанием дейтерия получали на установке, разработанной в Кубанском государственном университете [12, 13]. Исходная концентрация дейтерия составляла 40 млн^{-1} . Минерализацию полученной воды, производили путем добавления минеральных солей для получения физиологически полноценного минерального состава питьевой воды (минерализация 314–382 мг/л: гидрокарбонаты 144–180 мг, сульфаты менее 1 мг, хлориды 60–76 мг, кальций – 6 мг, магний – 3 мг, натрий 50–58 мг, калий 50–58 мг).

При моделировании гнойной раны у крыс использовали двухэтапную модель окислительного стресса. Первый этап – острую фазу окислительного стресса моделировали путем создания межмышечного абсцесса в мягких тканях длинных мышц спины животного с использованием имплантированного инородного тела. Второй этап – хроническую фазу окислительного стресса моделировали гнойной раной, которая формировалась

естественным образом при дренировании абсцесса и удалении инородного тела.

Основой модели окислительного стресса явилась известная модель раневого процесса, предложенная Л.А. Мамедовым в 1982 году и основанная на хирургическом лечении модели абсцесса. В ходе экспериментальных исследований проведена ее модификация [2].

Для моделирования абсцесса крысе до начала эксперимента срезали и выбривали шерсть на средней и нижней третях спины. Затем под местной анестезией 0,5%-м раствором новокаина (объемом 0,5–1,0 мл) с помощью иглы шприца 10-миллилитрового объема повреждали мягкие ткани (область длинных мышц спины), которые предварительно собирали в складку, и нарушали целостность покровов в каудальной трети спины с помощью иглы, которую вводили под углом $30\text{--}40^\circ$ в краниальном направлении сформированной складки на глубину до 3 см, с одновременным повреждением мягких тканей шириной до 2 см в предполагаемой зоне формирования абсцесса. В день начала эксперимента под хлоралозо-нембуталовым наркозом разрезали скомпрометированную накануне область длиной 3 см и в мягкие ткани вводили стерильный марлевый шарик диаметром 10 мм, пропитанный 1 мл жидкости с патогенным штаммом *St. aureus*. На рану накладывали первичные швы.

Через сутки у животных появлялось нагноение раны и начинался первый (острый) период моделирования окислительного стресса. Швы снимали через 5 сут с момента инфицирования, что соответствовало переходу во вторую фазу окислительного стресса. В дальнейшем проводили местное лечение гнойной раны под мазовыми повязками до ее полного заживления вторичным натяжением.

Определение концентрации дейтерия в плазме крови были проведены с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на импульсном ЯМР-спектрометре JEOL JNM-ECA 400MHz. Спектры снимали на соответствующей резонансной частоте ядер дейтерия

– 61,4 МГц. Ее параметры: 6,7 с (acquisition time), 20 с (relaxation delay), 5,6 мкс (x-pulse), 0,15 Гц (resolution). Температура съёмки – 25 °С, при этом точность стабилизации 0,2 °С. Измерения проводились с использованием 5 миллиметровой ампулы, внутри которой был строго зафиксирован запаенный капилляр, содержащий откалиброванную в определяемой концентрационной шкале смесь дейтерированного и недеитерированного диметилсульфоксида (DMSO), дающего 2D ЯМР-сигнал в области 3,4 млн⁻¹ (относительно (CD₃)₄Si), в то время как 2D-ЯМР сигнал HDO находится в области 4,7 млн⁻¹ (относительно (CD₃)₄Si), (рис. 1).

Обработка полученных спектров заключалась в определении соотношения интегральных интенсивностей 2D ЯМР-сигнала HDO, содержащейся в исследуемом образце относительно 2D ЯМР-сигнала DMSO-D₁, интенсивность которого в свою очередь была определена при таких же условиях относительно стандартов – образцов воды с точно определённым содержанием дейтерия (3,7, 51, 150 млн⁻¹). Каждый образец измеряли

несколько раз для уменьшения погрешностей эксперимента. При этом точность определения содержания дейтерия в биологических образцах составила ± 2 млн⁻¹.

Измерение спектров электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) проводили при комнатной температуре на спектрометре JES Fa 300 («JEOL», Япония) в X-диапазоне. Условия измерения: СВЧ-мощность – 1 мВт, частота микроволнового излучения – 9144 МГц, амплитуда высокочастотной модуляции – 0,1 мТл. Образцы тканей предварительно подвергали лиофилизации (в лиофильной сушилке ЛС-1000), измеряли в кварцевой ампуле (5 мм), масса навески в зоне резонатора составляла 0,0300 г. Концентрацию парамагнитных центров в образцах рассчитывали путем сравнения с сигналом стандартного образца (ТЕМПОЛ). Интегральную интенсивность сигнала ЭПР в исследуемых образцах определяли путем двойного численного интегрирования по методу прямоугольников [13].

Спектры ЭПР образцов печени лабораторных крыс содержат анизотропный синглет-

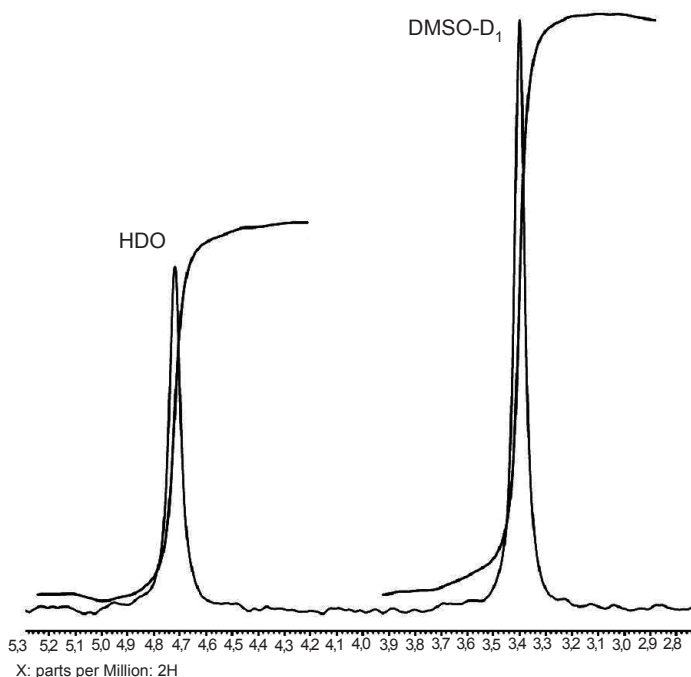


Рис. 1. Соотношения интегральных интенсивностей сигнала 2D ЯМР-HDO, относительно 2D-ЯМР-сигнала DMSO-D₁

ный сигнал (рис. 2), параметры спин-гамилтониана ($g_{\perp} = 2,0074$, $g_{\parallel} = 2,003$), которого соответствуют стабильным радикалам [1, 5, 14]. Спектры ЭПР образцов почек имеют аналогичный характер.

Учитывая, что метод ЭПР позволяет обнаруживать преимущественно стабильные радикалы [16], для выявления малоустойчивых химически активных радикалов в плазме крови применяли метод люминолзависимой H_2O_2 -индуцированной хемилюминесценции на хемилуцинолестере ЛТ-01 производства НПО «Люмин» (Ростов-на-Дону) [3, 10, 11]. Полученные результаты в виде максимума вспышки хемилюминесценции, отражающего ингибирование процессов свободнорадикального окисления (СРО), выражали условных единицах по отношению к вспышке в контрольных пробах без биологического материала.

Дополнительно для оценки состояния эндогенной антиоксидантной системы определяли антиокислительную активность (АОА) плазмы крови амперометрическим способом на анализаторе антиоксидантной активности «Яуза-01-ААА», производства ОАО НПО «Химавтоматика» (Россия) по методу Яшина [17]. Способ основан на измерении электрического тока, возникающего при окислении биологического образца на поверхности

рабочего электрода при определенном потенциале и сравнении полученного сигнала с сигналом стандарта, измеренного в тех же условиях. Статистическую обработку результатов осуществляли методами вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. Достоверным считали различие при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что наиболее низкое содержание дейтерия в биологических жидкостях и тканях зафиксировано у животных III группы. Оно было меньше на 37,3 и 38,9 % в сравнении с показателями в I и II группах соответственно, что свидетельствует о достоверном ($P < 0,05$) изменении через 30 сут после начала исследования содержания дейтерия в крови (табл. 1). При этом следует отметить, что содержание дейтерия в плазме крови прекращало снижаться после достижения значений в 90–100 млн⁻¹ и дальнейшего его уменьшения не происходило, несмотря на более низкие показатели содержания дейтерия в потребляемой животными ВМИС (40 млн⁻¹). Это позволяет предположить наличие в организме механизмов, способных регулировать в определенном физиологическом интервале

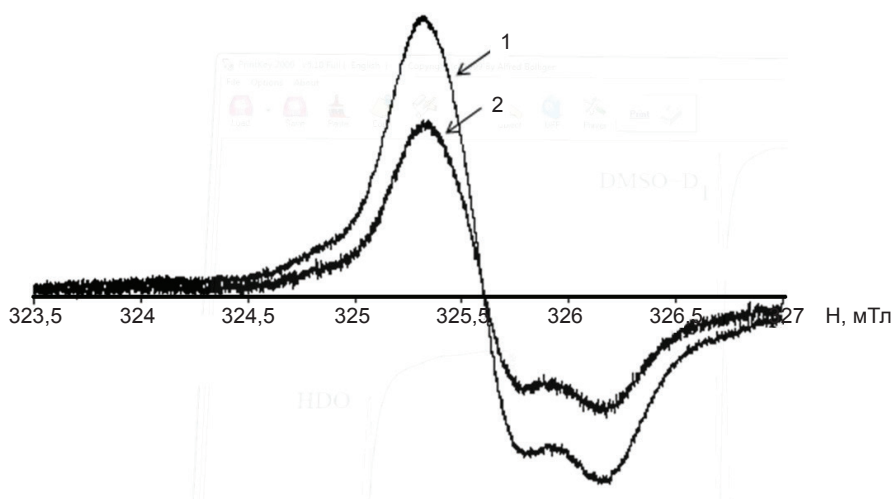


Рис. 2. Спектры электронного парамагнитного резонанса лиофилизированных тканей печени лабораторных крыс II группы (1) и III группы (2)

Содержание дейтерия, интенсивность свободнорадикального окисления, состояние антиоксидантной системы в крови и тканях у крыс при использовании в пищевом рационе воды с модифицированным изотопным составом

Группы животных	Содержание дейтерия плазмы, млн ⁻¹	Антиокислительная активность плазмы, нА·с	Максимум вспышки хемилюминесценции плазмы, усл. ед.	Электронный парамагнитный резонанс, усл. ед./г	
				печени	почки
I	153,3±0,4	1246,4±23,7	1,993±0,024	960,23±56,22	608,61±44,01
II	157,5±0,4	948,2±21,8*	3,058 ± 0,081*	1584,25±112,99*	747,87±55,13*
III	96,1±0,5*,**	1137,1±24,2*,**	2,716±0,126*,**	1316,80±66,69*,**	720,66±57,07*

* P<0,05 в сравнении с показателями I группы, **P<0,05 в сравнении с показателями II группы.

изотопный состав биологических жидкостей, предупреждая резкие перепады количественного содержания изотопов водорода в разных тканях и органах.

При сравнении интенсивности образования свободных радикалов в лиофилизированных органах было установлено, что в печени и почках крыс с моделированным окислительным стрессом (II и III группы) наблюдалось достоверное повышение концентрации парамагнитных центров (табл. 1), что свидетельствует об устойчивом превалировании на клеточном уровне прооксидантных факторов над компонентами АОС. При этом более существенные изменения наблюдались в гомогенатах печени у животных в II группы, в которых концентрация парамагнитных центров превышала значения контрольной группы I на 64,9 % (P<0,05), что говорит об активном участии печени в обезвреживании токсических субстанций, образующихся при гнойно-воспалительных процессах, следствием чего становится повышение образования в гепатоцитах активных форм кислорода и формирования ОС на тканевом и органном уровнях. Следует отметить, что содержание парамагнитных центров в гомогенатах печени у животных III группы также существенно превышало аналогичные показатели в I группы на 37,1 % (P<0,05), но было достоверно ниже показателей II группы на 16,9 % (P<0,05), что показывает менее выраженную интенсивность СРО в их гепатоцитах и,

видимо, указывает на более активную работу тканевых компонентов эндогенной АОС или меньшую токсическую нагрузку на клетки печени из очага воспаления, что, возможно, обусловлено также активацией других неспецифических защитных систем организма ВМИС с пониженным содержанием дейтерия, например ее иммуномодулирующим эффектом, ускоряющим локализацию возбудителя с помощью механизмов клеточного иммунитета.

При изучении состояния процессов СРО в гомогенатах почек были получены менее выраженные изменения у крыс с моделированным ОС, хотя они и достоверно были повышены во II (на 22,9 %, P<0,05) и в III группе (на 18,4 %, P<0,05) в сравнении с контрольными значениями. При этом достоверных отличий в обеих опытных группах зафиксировано не было, что может быть связано с меньшим специфическим влиянием ВМИС с пониженным содержанием дейтерия на эндогенную АОС почек, или меньшей способностью низко- и среднемолекулярных гидрофильных токсических субстанций активировать свободнорадикальные процессы в ткани почек. Известно, что некоторые из них (например, мочевины, олигопептиды, мочевины) могут проявлять и антиоксидантный эффект, участвуя в перехвате свободных радикалов, что снижает их содержание в органах выделительной системы [9].

Изменения в крови были более значимы, что связано с интегрирующей ее функцией

как биологической жидкости, отражающей весь спектр изменений, происходящих в организме. При исследовании плазмы крови отмечено значительное снижение ее АОА у крыс в II группы (на 23,9 %, $P < 0,05$), в то время как в III группе было отмечено гораздо меньшее снижение АОА и ее показатели достоверно превышали аналогичные значения в III группе (на 19,9 %, $P < 0,05$). Подобные изменения характеризуют снижение потенциала эндогенной АОС, прежде всего ее низкомолекулярного звена, во всем организме, что может приводить к развитию различных повторных патологических процессов и осложнений. В свою очередь уровень СРО в крови крыс II и III групп был достоверно ($P < 0,05$) повышен в сравнении с контролем на 53,7 и 36,7 % соответственно, что указывает на выраженную активацию прооксидантного звена, которое приводит к истощению низкомолекулярных антиоксидантных факторов и развитию ОС. Менее выраженные изменения прооксидантных показателей наблюдались у животных III группы, что можно объяснить меньшей токсической нагрузкой на их системы неспецифической защиты, вследствие более быстрого обезвреживания в печени эндогенных токсических субстанций и иммуномодулирующего действия ВМИС с пониженным содержанием дейтерия, уменьшающего воспалительные изменения у животных.

Все перечисленные выше многообразные эффекты, связанные с воздействием на организм крыс ВМИС с пониженным содержанием дейтерия можно объяснить с помощью ряда механизмов, реализуемых *in vivo* на молекулярном и клеточном уровнях. Так, при потреблении ВМИС с пониженным содержанием дейтерия в клетках происходят реакции обмена H_2O на D_2O и HDO , а также быстрый $H \pm D$ обмен в гидроксильных, сульфгидрильных и аминогруппах всех органических соединений, включая белки, нуклеиновые кислоты, липиды, сахара, что может оказывать влияние на состояние низкомолекулярного звена АОС, одними из основ-

ных факторов которого являются тиоловые (-SH) и гидроксильные (-OH) группы. Кроме того, присутствие дейтерия в биологических системах приводит к изменениям структуры и свойствам нуклеиновых кислот и белков при образовании наиболее важных для структуры макромолекулы динамических короткоживущих водородных (дейтериевых) связей, что может снижать активность ферментов антирадикальной защиты (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), уменьшая тем самым антиоксидантный потенциал организма. В свою очередь ВМИС с пониженным содержанием дейтерия, снижая содержание дейтерия в тканях, восстанавливает работу ферментного звена АОС – как за счет непосредственного взаимодействия с -OH или -SH-группами в активных центрах, так и путем активации процессов транскрипции за счет изменения колебательных моментов в цепях молекул нуклеиновых кислот и энергетического облегчения их взаимодействия с ферментами, обеспечивающими считывание генетического кода. Также при высоком содержании дейтерия нарушается транспорт ионов в клеточной мембране и увеличивается сопротивление биомембраны, которое особенно негативно сказывается на процессах ее возбудимости [8]. Поэтому использование ВМИС с пониженным содержанием дейтерия нивелирует эти отрицательные факторы и позволяет снизить вязкость мембран, повысить проницаемость для ионов, улучшить передачу сигналов первичных и вторичных мессенджеров, что восстанавливает адекватный энергообмен в тканях и снижает прооксидантную нагрузку на клеточные структуры. В данном случае эффекты ВМИС будут подобны другим (например, гормонам) косвенным антиоксидантам нашего организма.

Таким образом, следует отметить, что в естественных условиях наблюдается отсутствие изменений изотопного состава плазмы крови при моделировании *in vivo* окислительного стресса. В тоже время при использова-

нии ВМИС с пониженным содержанием дейтерия в плазме крови происходит достоверное снижение концентрации дейтерия, которое продолжается до значений в 90–100 млн⁻¹, в дальнейшем практически не изменяющихся. При этом ВМИС с пониженным содержанием дейтерия оказывает влияние на прооксидантно-антиоксидантную систему организма, снижая интенсивность СРО и восстанавливая потенциал эндогенной АОС. Наибольший прямой и косвенный антиоксидантный эффект ВМИС наблюдается в плазме крови и в гепатоцитах, тогда как интенсивность свободнорадикальных процессов выделительной системы изменяется менее существенно при введении такой воды в пищевой рацион. Все это позволяет рассматривать ВМИС как перспективное вещество для нутриционной коррекции дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы в организме.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (11-04-96523-р_юг_ц), государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, проект № 4.1755.2011.

A.A. Basov, M.G. Baryshev, S.S. Jimak, I.M. Bykov, R.I. Sepiashvili, I.I. Pavlyuchenko

THE EFFECT OF CONSUMPTION OF WATER WITH MODIFIED ISOTOPE CONTENT ON THE PARAMETERS OF FREE RADICAL OXIDATION IN VIVO.

With the use of nuclear magnetic resonance we investigated the effect of consumption of water with the modified isotope content on the composition of deuterium in the blood, assessed the state of pro-oxidant-antioxidant system in the blood and lyophilized tissues (liver, kidneys) under prolonged oxidative stress. Possible mechanisms of direct and indirect antioxidant effects of the water with modified isotope content and the perspectives of its use for nutritional correction of abnormalities of oxidative metabolism during special physiological conditions and in clinical practice are discussed.

Kuban Medical University, Krasnodar, Russia

Kuban National University, Krasnodar, Russia

South Scientific Center RAS, the laboratory of "Problems of natural and new materials" Rostov-on-Don, Russia

Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажипа Я.И. Медико-биологические аспекты применения метода электронного парамагнитного резонанса. – М.: Наука, 1983. – 528 с.
2. Басов А.А., Быков И.М., Федосов С.Р., Малышко В.В. «Способ хирургического моделирования окислительного стресса у лабораторных животных». Положительное решение о выдаче патента на изобретение по заявке № 2011100352/14 (000483) от 11.01.2011.
3. Басов А.А., Павлюченко И.И., Плаксин А.М., Федосов С.Р. Использование аналогово-цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилюминестером LT-1 //Вестн. новых мед. технологий. – 2003. – 10, № 4. – С. 67–68.
4. Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельков Г.М. Численные методы. – М.: Физматлит, 2001. – 630 с.
5. Боровик Е.С, Еременко В.В., Мильнер А.С. Лекции по магнетизму. – М.: Физматлит, 2005. – 512 с.
6. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В., Измайлов Д.Ю. Кинетическая хемилюминесценция как метод изучения реакций свободных радикалов //Биофизика. – 2011. – 56, вып. 6. – С.1081–1090.
7. Колесова О.Е., Помыткин И.А. Влияние естественной концентрации тяжелых изотопов воды на скорость генерации H₂O₂ митохондриями // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – №11. – С.514–516.
8. Лобышев В.Н., Калинин Л.П. Изотопные эффекты D₂O в биологических системах. – М.: Наука, 1978. – 215 с.
9. Мирхайдаров А.Р. Исследование хемилюминесценции крови и мочи у больных в критических состояниях // Материалы нац. научн.-практ. конф. с международ. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2001. – С.212–214.
10. Павлюченко И.И., Басов А.А., Федосов С.Р. Система лабораторной диагностики окислительного стресса. Пат. на полезную модель № 54787. – Заявл. 19.01.2006; опубл. 27.07.2006. – Б.21.
11. Павлюченко И.И., Федосов С.Р., Басов А.А. Программа регистрации сигналов хемилюминестера ЛТ-1. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2006611562. – Заявл. № 2006610783 от 16.03.2006.
12. Пат. 2438765 Российская Федерация, МПК В01Д 59/40 (2006.01). Способ получения биологически активной питьевой воды с пониженным содержанием дейтерия [Текст] / Фролов В.Ю., Барышев М.Г., Болотин С.Н., Джимаков С.С.; заявители и патентообладатели государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный университет» (RU) – № 2010121324/05; заявл. 25.05.2010; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1. – 7 с.
13. Пат. 2438766 Российская Федерация, МПК В01Д 59/40 (2006.01). Способ получения биологически активной питьевой воды с пониженным содержанием дейтерия [Текст] / Фролов В.Ю., Барышев М.Г., Ломакина Л.В.,

- Джимак С.С.; заявители и патентообладатели Учреждение Российской академии наук Южный научный центр РАН (RU), государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный университет» (RU) – 2010121326/05; заявл. 25.05.2010; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1. – 7 с.
14. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптева З.В. Электронный парамагнитный резонанс в молекулярной радиобиологии. – М.: Энергоатомиздат, 1989. – 232 с.
 15. Раков Д.В. Влияние воды с пониженным содержанием дейтерия и кислорода ^{18}O на развитие лучевых повреждений после гамма-облучения //Авиакосм. и экол. медицина. – 2007. – **41**, № 3. – С.36–39.
 16. Раков Д.В., Ерофеева Л.М., Григоренко Д.Е. Влияние воды с пониженным содержанием тяжелого стабильного изотопа водорода дейтерия и кислорода ^{18}O на развитие лучевых повреждений при гамма - облучении в низкой дозе //Радиац. биология. Радиоэкология. –2006. – **46**, №4. – С.475–479.
 17. Яшин А.Я. Инъекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках // Рос. хим. журн. – 2008. – Т. LII, № 2. – С.130–135.
 18. Bild W., Năstăsă V., Haulică I. In vivo and in vitro research on the biological effects of deuterium-depleted water: Influence of deuterium-depleted water on cultured cell growth //Rom. J. Physiol. – 2004. – № 41(1–2). – P.53–67.
 19. Bild W., Stefanescu I., Haulica I. Research concerning the radioprotective and immunostimulating effects of deuterium-depleted water // Rom. J. Physiol. – 1999. – № **36** (3–4). – P.205–218.
 20. Feng-song Cong, Ya-ru Zhang, Hong-cai Sheng, Zong-huaAo, Su-yi Zhang, Ju-yong Wang Deuterium-depleted water inhibits human lung carcinoma cell growth by apoptosis //Exp. and Therap. med. – 2010. – №1. – P.277–283.
 21. Olariu L., Petcu M., Tulcan C., Chis-Buiga I., Pup M., Florin M., Brudiu I. Deuterium depleted water- antioxidant or prooxidant? //Luc. Stiinfif. Med. Veterin. – 2007. – Timisoara. – Vol. XL. – P.265–269.
 22. Olariu L., Petcu M., Cuna S. The role of deuterium depleted water (ddw) administration in blood deuterium concentration in Cr (VI) intoxicated rats // Luc. Ştiinţif. Med. Veterin. – (2), 2010. – Timișoara. Vol. XLIII. – P.193–196.
 23. Somlyai G. Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells //FEBS Let. – 1993. – **317**, № 1,2. – P.1–4.

*ГБОУ ВПО «Кубан. гос. мед. ун-т» Минздравсоцразвития
России, Краснодар;
ФГБОУ ВПО Кубан. гос. ун-т, Краснодар, Россия;
Южный науч. центр РАН, лаборатория «Проблем природных
и новых материалов», Ростов-на-Дону, Россия;
Ин-т иммунофизиологии, Москва, Россия
E-mail: IlyaMB@ksma.ru*

*Материал поступил в
редакцию 13.11.2012*