

Л. В. Авдеева¹, Т. А. Евстюхина², В. К. Кольтовер^{1*}, В. Г. Королев², Ю. А. Кутлахмедов³¹ Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Московская область, Россия² Петербургский институт ядерной физики - НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия³ Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины, Киев, Украина

*Ответственный автор: koltover@icp.ac.ru

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДРОЖЖЕВЫХ КЛЕТОК ОТ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ
С ПОМОЩЬЮ МАГНИТНЫХ ИЗОТОПОВ: НОВЫЙ ПОДХОД К СОЗДАНИЮ
ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНЫ**

Представлены результаты изучения эффектов различных стабильных изотопов магния, магнитного (^{25}Mg) и немагнитного (^{24}Mg), на пострadiационное восстановление клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* после облучения УФ светом (240 - 260 нм) или ионизирующей радиацией (300 Гр). Константа скорости восстановления клеток, обогащенных изотопом ^{25}Mg , вдвое выше по сравнению с клетками, обогащенными изотопом ^{24}Mg . В экспериментах с ионизирующим излучением доля необратимых повреждений в клетках, обогащенных магнитным изотопом, на 50 - 60 % меньше, чем в клетках, обогащенных немагнитным изотопом магния. Таким образом, обнаружен магнитно-изотопный эффект – ускорение пострadiационного восстановления клеток ядерным спином магнитного изотопа магния (ядерный спиновый катализ). Полученные результаты демонстрируют принципиальную возможность создания новых радиопротекторов и радиомитигаторов на основе стабильных магнитных изотопов.

Ключевые слова: пострadiационное восстановление, магнитно-изотопный эффект, ядерный спиновый катализ, ультрафиолетовое облучение, ионизирующее облучение, радиационная устойчивость, радиопротекторы, радиомитигаторы, дрожжи, магний, надежность.

1. Введение

С середины XX в. атомная энергетика стала частью повседневной жизни. К сожалению, «человеческий фактор» делает неизбежными аварии, даже радиоэкологические катастрофы, как это было в Уиндскейле (Англия, 1957), Три-Майл-Айленде (США, 1979), Чернобыле (Украина, 1986) или в Фукусиме (Япония, 2011) [1, 2]. Для защиты специалистов атомной промышленности и населения территорий, загрязненных радиацией, имеется ряд эффективных радиопротекторов на основе, например, биологически активных аминов, аминокислот, фенолов [3 - 8]. Однако эти соединения, как правило, токсичны. Для защиты от хронического излучения в малых дозах необходимы малотоксичные средства, пригодные для долгосрочного применения. Аналогичные задачи возникают в онкологии. Для лучевой терапии: необходимы средства, которые минимизируют («смягчают») последствия лучевых повреждений клеток здоровой ткани – так называемые радиомитигаторы [5 - 8].

В этом плане представляют интерес стабильные магнитные изотопы химических элементов, из которых состоят клетки и ткани. Атомные ядра некоторых магнитных изотопов создают магнитные поля, превышающие в десятки раз

магнитное поле Земли ($\approx 0,05$ мТ) [9]. В химии известен так называемый магнитно-изотопный эффект (МИЭ): скорость и выход химической реакции с участием свободных радикалов и/или ион-радикальных пар существенно изменяются в зависимости от того, содержат ли исходные реагенты магнитный или немагнитный изотоп одного и того же элемента, например углерода (магнитный $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$), кислорода ($^{16,18}\text{O}/^{17}\text{O}$) или урана ($^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$) [10, 11].

Недавно были обнаружены МИЭ магния в живых клетках [12-16]. Катион Mg^{2+} служит кофактором многих ферментов, в том числе ферментов синтеза АТФ и ферментов, использующих энергию гидролиза АТФ, таких, например, как миозин и ДНК-полимеразы [17]. Магний имеет три стабильных изотопа, ^{24}Mg , ^{25}Mg и ^{26}Mg , с природным содержанием 78,7, 10,13 и 11,17 %. Из них только ^{25}Mg является магнитным изотопом (имеет ядерный спин $I = 5/2$) и создает магнитное поле, тогда как ^{24}Mg и ^{26}Mg – немагнитные изотопы (ядерный спин $I = 0$) [9].

Целью настоящей работы было изучить влияние различных изотопов магния на пострadiационное восстановление дрожжевых клеток *S. cerevisiae* после облучения коротковолновым УФ светом или ионизирующим излучением.

© Л. В. Авдеева, Т. А. Евстюхина, В. К. Кольтовер, В. Г. Королев, Ю. А. Кутлахмедов, 2019

2. Объекты и методы

Оксиды ^{24}MgO и ^{25}MgO с изотопным обогащением 99,8 и 98,2 атом. % соответственно были приобретены от государственного предприятия по производству обогащенных стабильных изотопов – Федеральное государственное уникальное предприятие (ФГУП) «Электрохимприбор» (Свердловская область, Россия). Это предприятие имеет сертификаты IQNet и AFNOR (FR-2009/33529 от 13.04.2012 г.), удостоверяющие, что система менеджмента организации по производству обогащенных стабильных изотопов признана соответствующей требованиям стандарта ISO 14001:2004 (см. также сайт комбината, <http://www.ehp-atom.ru/produkcija/stabilnye-izotopy>).

Базовые растворы сульфатов магния ($^{24}\text{MgSO}_4$ и $^{25}\text{MgSO}_4$) были приготовлены из соответствующих оксидов магния с использованием концентрированной H_2SO_4 аналитической чистоты и деионизированной воды по стандартной методике [18]. Концентрация магния в базовых растворах измерялась методом атомной эмиссионной спектроскопии (ICP-AES), после чего все растворы выравнивались по концентрации магния. Изотопный состав магния в растворах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS) на спектрометре “X-Series II ICP-MS” (“Thermo Scientific,” США). Элементный состав, в том числе содержание примесей, определяли методами ICP-MS и атомной эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ICP-AES) на спектрометре “iCAP-6500 Dual” (“Thermo Scientific,” США) [19].

Радиобиологические эксперименты выполнялись в отделении молекулярной и радиационной биофизики Петербургского института ядерной физики. В качестве объекта исследования были выбраны клетки *S. cerevisiae*, диплоидный штамм ПГ-3032 (*MATa ade2Δ-248 leu2-3,112 ura3-160,188 trp1Δ/MATα ade2Δ-248 leu2-3,112 ura3-160,188 trp1Δ*). Феноменология пострадиационного восстановления клеток этого типа хорошо изучена, процесс восстановления растянут во времени и легко модифицируется [20, 21]. Клетки выращивали в питательной среде (M3) стандартного состава: глюкоза (27 г/л); NaCl (0,1 г/л); K_2HPO_4 (0,15 г/л); KH_2PO_4 (0,85 г/л); $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (5 г/л); CaCl_2 (0,1 г/л); Са-пантотенат (2 мг/л); фолиевая кислота (0,002 мг/л); инозит (1 мг/л); пиридоксин (0,4 мг/л); парааминобензол (0,2 мг/л); рибофлавин (0,2 мг/л); никотиновая кислота (0,4 мг/л); тиамин (0,4 мг/л); биотин (0,02 мг/л); бета-аланин (0,2 мг/л); H_3BO_3 (0,5 мг/л); Na_2MoO_4 (0,2 мг/л);

CuSO_4 (0,04 мг/л); MnSO_4 (0,4 мг/л); ZnSO_4 (0,4 мг/л); FeCl_3 (0,2 мг/л); KJ (0,1 мг/л); аденин (25 мг/л); урацил (25 мг/л). Использовались реактивы аналитической степени чистоты, приобретенные от «Sigma Aldrich» (США) и «Merck» (Германия). В эту заранее приготовленную среду, не содержащую магния, объемом 3 мл вводили 0,25 мл водного раствора сульфата магния, $^{24}\text{MgSO}_4$ природного изотопного состава, $^{24}\text{MgSO}_4$ или $^{25}\text{MgSO}_4$ соответственно и 0,1 мл инокулята клеток. Конечная концентрация магния в среде роста составляла 4 мМ. После 3 сут культивирования в условиях непрерывной аэрации при 30 °С клетки отмывали от питательной среды (центрифугирование, 2 мин, 3000 об/мин), ресуспендировали в стерильном фосфатном буфере, pH 7,0 («голодная среда» восстановления, концентрация 10^5 клеток/мл) и в той же среде подвергали воздействию коротковолнового ультрафиолетового света (УФ, $\lambda = 240 - 260$ нм, доза до 300 Дж/м²) или ионизирующего излучения (доза до 300 Гр). Источником УФ служила лампа БУВ-30Е с мощностью дозы 2,76 Дж/(м²·с). В качестве источника ионизирующего излучения использовали установку «Исследователь» (^{60}Co) с мощностью дозы 46,5 Гр/мин.

Для изучения кинетики восстановления облученные клетки инкубировали при 30 °С в той же «голодной среде» заданное время, т.е. с периодическим высевом на стандартную питательную среду (агар) в чашки Петри, которые помещались в темный термостат. Выживаемость клеток определяли по их способности формировать макроколонию на агаре. Опыты с УФ облучением клеток ставились в пятикратной повторности, опыты с ионизирующим облучением – в четырехкратной повторности с изотопом магния каждого типа.

Экспериментальные данные анализировали с использованием стандартных методов дисперсионного анализа (ANOVA) и программ “MS Office”, “OriginPro 8.6” и “Statistica 4.5”.

3. Результаты экспериментов

В табл. 1 представлен изотопный состав магния в клетках *S. cerevisiae*. Эти данные однозначно свидетельствуют о высокой степени изотопного обогащения клеток магнитным (^{25}Mg) или немагнитным (^{24}Mg) изотопом магния.

На рис. 1 представлены результаты экспериментов по влиянию различных изотопов магния на кинетику восстановления клеток после УФ облучения. Выживаемость клеток, перенесенных на агар сразу же после облучения, не превышала

Таблица 1. Изотопный состав магния в клетках *S. cerevisiae*, выращенных на питательной среде, обогащенной различными изотопами магния*

Сульфат магния в среде роста	Изотопное обогащение клеток, %		
	²⁴ Mg	²⁵ Mg	²⁶ Mg
^{nat} MgSO ₄	79,2 ± 0,4	10,0 ± 0,1	10,8 ± 0,2
²⁴ MgSO ₄	97,7 ± 1,3	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2
²⁵ MgSO ₄	9,2 ± 5,1	89,4 ± 6,4	1,4 ± 0,6

* Представлены средние значения ± среднее квадратичное отклонение от среднего ($m \pm SD$); число независимых измерений в каждом растворе $n = 3$.

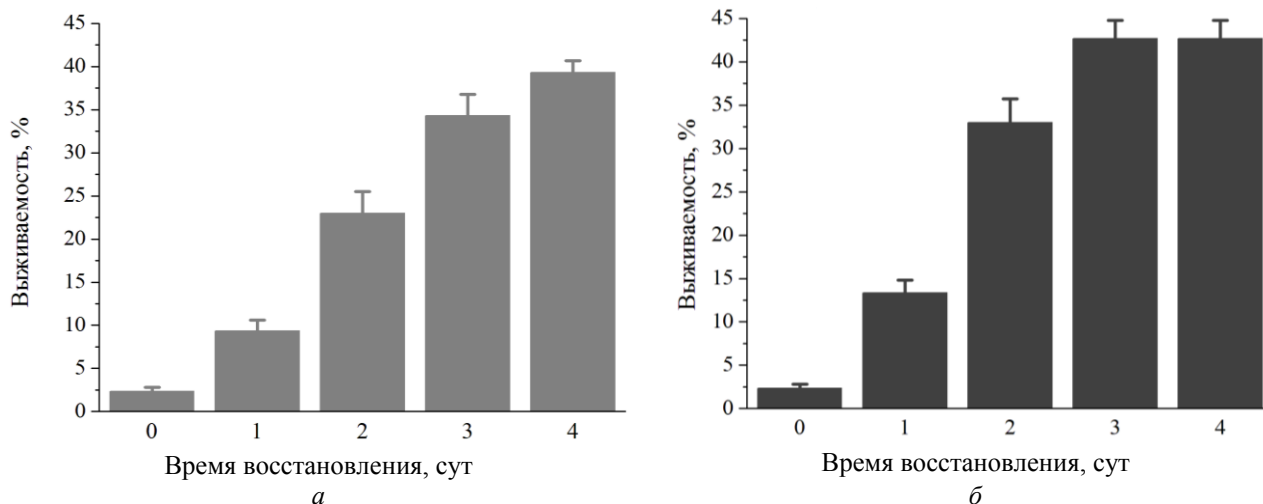


Рис 1. Кинетика восстановления клеток *S. cerevisiae*, обогащенных различными изотопами магния, немагнитным ²⁴Mg (а) или магнитным ²⁵Mg (б), в «голодной среде» (фосфатный буфер, pH 7,0, 30 °С), после УФ облучения в дозе 190 Дж/м². По оси абсцисс – время инкубации в «голодной среде», сут; по оси ординат – выживаемость, КОЕ/мл ($m \pm SD$), в % к колониеобразующей способности необлученного контроля.

нескольких процентов. Причины низкой выживаемости клеток после облучения в больших дозах давно и хорошо изучены [21 - 23]. Большинство клеток не успевает отрепарировать поврежденные генетические структуры до наступления митоза, и поэтому при делении таких клеток возникают нежизнеспособные дочерние клетки. Инкубация в «голодной среде», в которой клетки не делятся, обеспечивает им дополнительное время для репарационных процессов и, соответственно, увеличивается выживаемость клеток [22 - 24]. Из приведенных на рис. 1 кинетических кривых видно, что клетки, обогащенные магнитным изотопом магния, восстанавливаются эффективнее, чем клетки, обогащенные немагнитным изотопом магния.

Известно, что кинетика пострadiационного восстановления клеток хорошо описывается функцией уменьшения так называемой эффективной дозы облучения ($D_{эф}$)

$$D_{эф}(t) = D_0 [k + (1 - k) \exp(-\beta t)],$$

где D_0 – исходная доза облучения; t – время восстановления; β – константа скорости восстановления; k – доля необратимых повреждений

[22 - 24]. Эта же кинетическая модель («модель Новика - Сциларда» [25]) была использована в настоящей работе.

Результаты расчетов кинетических параметров представлены в табл. 2. В ней же представлены значения тех же параметров для пострadiационного восстановления клеток в среде, содержащей сульфат магния природного изотопного состава (^{nat}MgSO₄). Из представленных данных видно, что клетки, обогащенные магнитным изотопом магния, демонстрируют почти вдвое большую константу скорости восстановления по сравнению с клетками, обогащенными немагнитным изотопом магния. При этом доля необратимых лучевых повреждений практически не зависит от типа изотопа магния, которым обогащены клетки.

Рис. 2 и табл. 3 представляют результаты экспериментов по влиянию различных изотопов магния на кинетику пострadiационного восстановления клеток после ионизирующего облучения. Как и в экспериментах с УФ облучением, инкубация облученных клеток в «голодной среде», обеспечивая дополнительное время для репарационных процессов, увеличивает выживаемость

Таблица 2. Значения ($m \pm SD$) параметров β (константа скорости восстановления) и k (доля необратимых повреждений) кинетических кривых пострадиационного восстановления клеток *S. cerevisiae*, обогащенных различными изотопами магния, после УФ облучения в дозе 190 Дж/м² (Опыты ставились в пятикратной повторности с изотопом магния каждого типа)

Изотоп магния	β , ч ⁻¹	k
^{nat} Mg	0,029 ± 0,002	0,67 ± 0,12
²⁴ Mg	0,032 ± 0,003	0,70 ± 0,14
²⁵ Mg	0,058 ± 0,004 *	0,61 ± 0,12 **

* Различия между средними значениями для магнитного изотопа (²⁵Mg) и немагнитных (²⁴Mg, ^{nat}Mg) статистически значимы при уровне значимости $P = 0,02$.

** Различия между средними значениями для магнитного изотопа (²⁵Mg) и немагнитных (²⁴Mg, ^{nat}Mg) статистически незначимы при $P \leq 0,5$.

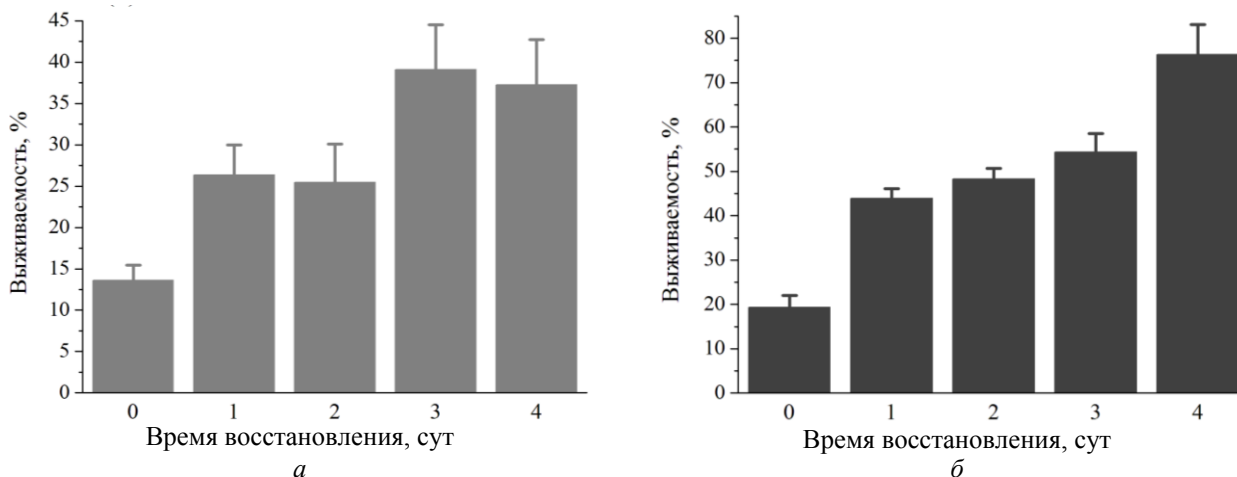


Рис. 2. Кинетика восстановления клеток *S. cerevisiae*, обогащенных различными изотопами магния, немагнитным ²⁴Mg (а) или магнитным ²⁵Mg (б), в «голодной среде» (фосфатный буфер, pH 7,0, 30 °С) после ионизирующего облучения (⁶⁰Co, доза 300 Гр). По оси абсцисс – время инкубации, сут; по оси ординат – выживаемость (способность формировать макроколонии на агаре – число колониеобразующих единиц КОЕ/мл ($m \pm SD$) в % к колониеобразующей способности необлученного контроля).

Таблица 3. Значения ($m \pm SD$) параметров β (константа скорости восстановления) и k (доля необратимых повреждений) кинетических кривых пострадиационного восстановления клеток *S. cerevisiae*, обогащенных различными изотопами магния, после ионизирующего облучения (⁶⁰Co, доза 300 Гр) (Опыты ставились в четырехкратной повторности с изотопом магния каждого типа)

Изотоп магния	β , ч ⁻¹	K
^{nat} Mg	0,034 ± 0,003	0,75 ± 0,14
²⁴ Mg	0,029 ± 0,003,	0,81 ± 0,15
²⁵ Mg	0,050 ± 0,004 *	0,50 ± 0,17 **

* Различия между средними значениями для магнитного изотопа (²⁵Mg) и немагнитных (²⁴Mg, ^{nat}Mg) статистически значимы при уровне значимости $P = 0,02$.

** Различия между средними значениями для магнитного изотопа (²⁵Mg) и немагнитных (²⁴Mg, ^{nat}Mg) статистически значимы при $P = 0,5$.

мость клеток. Можно видеть, что кинетика восстановления клеток, обогащенных магнитным изотопом (²⁵Mg), после рентгеновского облучения характеризуется существенно большей константой скорости восстановления по сравнению с клетками, обогащенными немагнитным изотопом (²⁴Mg). Это значит, что имеет место магнитно-изотопный эффект, как и в экспериментах с УФ облучением клеток. Кроме того, в отличие от экспериментов с УФ облучением, при ионизирующем облучении доля необратимых лучевых

повреждений в клетках, обогащенных магнитным изотопом, на 50 - 60 % меньше по сравнению с клетками, обогащенными немагнитным изотопом.

Можно было бы предположить, что причиной обнаруженных различий служит различное содержание примесей каких-либо посторонних элементов, поступающих в среду роста с различными изотопами магния. Однако согласно данным элементного анализа состав ростовых сред, обогащенных различными изотопами магния,

был одинаков при содержании примесных элементов не более нескольких микромолей на литр, независимо от типа изотопа магния. Следует принять во внимание, что не только оксиды магния, но и другие реактивы, необходимые для приготовления питательной среды, также содержат примесные элементы. Эти элементы поступают в среду роста в одинаковых количествах, независимо от изотопа магния, вносимого в эту же среду, и, более того, в количествах, значительно превышающих количество тех же примесей, вводимых с добавками магния. Поэтому примесные элементы не могут служить причиной более высокой эффективности пострадиационного восстановления клеток в среде, обогащенной именно магнитным изотопом магния.

4. Анализ экспериментальных данных

Таким образом, как в экспериментах с облучением клеток коротковолновым УФ светом, так и в экспериментах с облучением клеток ионизирующей радиацией обнаружены значительные по величине МИЭ магния. Радиационная устойчивость клеток, обогащенных магнитным изотопом магния, оказалась существенно выше, чем радиационная устойчивость клеток, обогащенных немагнитным изотопом магния.

МИЭ – это прямое следствие закона сохранения момента импульса, фундаментального закона природы, который также строг, как и закон сохранения энергии [10]. В данном случае речь идет о законе сохранения электронного углового момента – электронного спина: суммарный электронный спин (S) продуктов химической реакции должен быть равен суммарному спину исходных реагентов. Аналогичный спиновый запрет возникает при синглет-триплетных переходах в молекулах, в том числе в макромолекулах. Чтобы устранить запрет, наложенный законом сохранения спина, необходимо изменить спиновое состояние реагентов, и для этого необходимо магнитное поле, будь то внешнее поле или поле спина атомного ядра. Соответственно магнитно-изотопный эффект – это кинетический феномен, однозначно свидетельствующий о том, что в изучаемом процессе имеется спин-селективное «узкое место» и процесс ускоряется магнитным полем ядерного спина изотопа [10, 11, 16].

Известно, что для репарационных процессов, в том числе для репарации ДНК в клетках необходим АТФ как источник энергии [17, 26]. Поэтому можно предположить, что обнаруженный нами МИЭ обусловлен более высокой эффективностью АТФ-зависимых ферментов в клетках, обогащенных магнитным изотопом магния, по

сравнению с клетками, обогащенными немагнитным изотопом магния. Действительно, эффекты ядерного спинового катализа были обнаружены в экспериментах с одним из важнейших «молекулярных моторов биоэнергетики» – миозином, изолированным из гладких мышц животного. Скорость реакции гидролиза АТФ, катализируемой миозином, оказалась в присутствии магнитного изотопа (^{25}Mg) в 2 - 2,5 раза выше, чем скорость той же реакции в присутствии немагнитного изотопа (^{24}Mg или ^{26}Mg) [27]. Аналогичный МИЭ был обнаружен в экспериментах с изотопами цинка. Ион Zn^{2+} в качестве кофактора миозина существенно менее эффективен, чем ион Mg^{2+} . Однако скорость ферментативного гидролиза АТФ в присутствии магнитного изотопа цинка, ^{67}Zn ($I = 5/2$), оказалась на 40 - 50 % больше, чем в присутствии немагнитных изотопов цинка, ^{68}Zn или ^{70}Zn ($I = 0$) [28].

Известно большое число лекарственных соединений, содержащих магний, например кардиомагний (комплекс гидроокиси магния и салициловой кислоты) и Магне-В6 (комплекс лактата магния и пиридоксина), рекомендуемых как нетоксичные или малотоксичные соединения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Магний – один из наиболее распространенных элементов в живой природе. На долю магнитного изотопа (^{25}Mg) как в неживой природе, так и в живых организмах приходится 11,17 %. При этом нет никаких данных о каком-либо снижении относительного содержания магнитного изотопа магния в живых организмах в каких-либо благоприятных или неблагоприятных условиях [29]. Это дает основания полагать, что радиопротекторы и радиомитигаторы на основе стабильного магнитного изотопа магния и, возможно, других магнитных изотопов в сочетании с салициловой кислотой, лактатом, пиридоксином или иным средством доставки изотопа окажутся малотоксичными по сравнению, например, с аминотиолами и, соответственно, пригодными для защиты от действия хронической радиации. Разумеется, для проверки этого предположения необходимы дополнительные эксперименты, в том числе с культурами клеток животных и/или человека, а также эксперименты с лабораторными животными, включая приматов.

5. Выводы

Таким образом, в наших экспериментах обнаружен радиозащитный эффект магнитного изотопа магния: пострадиационное восстановление дрожжевых клеток, обогащенных магнитным изотопом магния, идет вдвое быстрее, чем восста-

новление клеток, обогащенных немагнитным изотопом этого элемента. В настоящее время дрожжевые клетки являются общепринятой моделью для первичного скрининга новых химических соединений как потенциальных лекарственных препаратов [30]. Это значит, что полученные результаты демонстрируют принципиальную возможность использования соединений, обогащенных магнитным изотопом магния, возможно, и других магнитных изотопов, для создания новых радиопротекторов и радиомитигаторов.

Эта статья посвящается памяти академика НАН Украины Д. М. Гродзинского (1929 - 2016) и памяти профессора, доктора биологических наук Ю. А. Кутлахмедова (1942 - 2019), оказавших неоценимую помощь при постановке и

выполнении первых экспериментов с изотопно-обогащенными клетками, экспериментов, в которых было обнаружено, впервые в мире, что живая клетка «ощущает» ядерный спин магнитного изотопа [12, 13].

Авторы благодарны С. В. Носенко и В. К. Карандашеву (аналитический центр Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, Черногловка, Московская область) за помощь в проведении изотопного и элементного анализов растворов и сред.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема АААА-А19-119092390041-5).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Y.A. Kutlakhmedov, V.I. Korogodin, V.K. Koltover. *Bases of Radioecology* (Kyiv: High School, 2003) 323 p. (Ukr)
2. P. Bradford. The nuclear landscape. *Nature* 483 (2012) 151.
3. J.C. Livesey, D.J. Reed, L.F. Adamson. *Radiation-Protective Drugs and their Reaction Mechanisms* (Park Ridge: Noyes Publications, 1985) 146 p.
4. V.K. Koltover, V.G. Korolev, Y.A. Kutlakhmedov. Antioxidant prophylaxis of radiation stress. In: *Ionizing Radiation: Applications, Sources and Biological Effects* (New York: Nova Science Publ., 2013) p. 117.
5. M.V. Vasin. The classification of radiation protective agents as the reflection of the present state and development perspective of current radiation pharmacology. *Radiation Biology. Radioecology* 53 (2013) 459. (Rus)
6. L.M. Rozhdestvensky. Actual problems of searching and studying radiation countermeasures. *Radiation Biology. Radioecology* 53 (2013) 513. (Rus)
7. A.N. Grebenyuk et al. Radiomitigators: prospects for use in medical radiation protection. *Military Medical Journal* 335 (2014) 39. (Rus)
8. V.N. Bykov et al. Radioprotective and radiomitigative effects of BP-C2, a novel lignin-derived polyphenolic composition with ammonium molybdate, in two mouse strains exposed to total body irradiation. *Inter. J. Radiation Biol.* 94 (2018) 114.
9. D.M. Grant, R.K. Harris. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* (Chichester: Wiley, 1996) 826 p.
10. Y.B. Zeldovich, A.L. Buchachenko, E.L. Frankevich. Magnetic spin effects in chemistry and molecular physics. *Sov. Phys. Usp.* 155 (1988) 3.
11. A.L. Buchachenko, R.G. Lawler. New possibilities for magnetic control of chemical and biochemical reactions. *Acc. Chem. Res.* 50 (2017) 877.
12. Д.М. Гродзинский и др. Влияние магнитного изотопа магния-25 на пострadiационное восстановление клеток *Saccharomyces cerevisiae*. Доп. НАН України 12 (2011) 153; D.M. Grodzinsky et al. Effect of the magnetic isotope of magnesium-25 on the post-radiation recovery of *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Dopovidi NAN Ukrayiny* 12 (2011) 153. (Rus)
13. Д.М. Гродзинский и др. Исследование влияния магнитного изотопа магния-25 на пострadiационное восстановление клеток *Saccharomyces cerevisiae*. Наукові праці Чорноморського державного університету імені Петра Могили. Сер. Техногенна безпека 169 (2011) 76; D.M. Grodzinsky et al. Investigation of the influence of the magnesium isotope-25 on the post-radiation recovery of *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Naukovi pratsi Chornomors'koho derzhavnoho universytetu imeni Petra Mohyly. Ser. Tekhnohenna bezpeka* 169 (2011) 76. (Rus)
14. V.K. Koltover et al. Magnetic isotope effect of magnesium in the living cell. *Doklady Biochem. Biophys.* 442 (2012) 12.
15. L.V. Avdeeva, V.K. Koltover. Nuclear spin catalysis in living nature. *Moscow University Chemistry Bulletin* 71 (2016) 160.
16. V.K. Koltover. Nuclear spin catalysis: from physics of liquid matter to medical physics. *J. Mol. Liquids* 235 (2017) 44.
17. D.L. Nelson, M.M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry* (New York: Freeman, 2008) 1294 p.
18. Y.V. Karyakin, I.I. Angelov. *Pure Chemicals* (Moskva: Khimia, 1974) 408 p. (Rus)
19. V.K. Karandashev et al. Use of the inductively coupled plasma mass spectrometry for element analysis of environmental objects. *Inorg. Mater.* 44 (2008) 1491.
20. S.V. Kovaltsova et al. The geponr pharmaceutical product increases efficiency of postreplication repair of permutation intermediates in yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Russian J. Genetics* 44 (2008) 1272.
21. T.A. Evstiukhina et al. The role of remodeling complexes CHD1 and ISWI in spontaneous and UV-induced mutagenesis control in yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Russian J. Genetics* 53 (2017) 195.
22. V.I. Korogodin. *Problems of Postradiation Recovery* (Moskva: Atomizdat, 1966) 391 p. (Rus)
23. Y.G. Kapultsevich. *Quantitative Laws of Radiation Damages of Cells* (Moskva: Atomizdat, 1978) 231 p. (Rus)
24. V.K. Koltover, Y.A. Kutlakhmedov, E.L. Afanaseva. Recovery of cells from radiation injuries with the aid of antioxidants and the reliability of biological sys-

- tems. *Doklady Biophysics (Doklady Akademii Nauk SSSR)* 254 (1980) 159.
25. A. Novick, L. Szilard. Experiments on light-reactivation of ultraviolet inactivated bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 35 (1949) 591.
26. J.J. Vicente, L. Wordeman. Mitosis, microtubule dynamics and the evolution of kinesins. *Exp. Cell. Res.* 334 (2015) 61.
27. V.K. Koltover et al. Magnetic isotope of magnesium accelerates ATP hydrolysis catalyzed by myosin. *Bio- physics (Eng. translation)* 61 (2016) 200.
28. V.K. Koltover, R.D. Labyntseva, S.O. Kosterin. Stable magnetic isotopes as modulators of ATPase activity of smooth muscle myosin. In: *Myosin: Biosynthesis, Classes and Function* (New York: Nova Science Publ., 2018) p. 135.
29. V.K. Koltover. Stable magnetic isotopes as a new trend in biomedicine. In: *Biomedicine* (Rijeka: InTech-Europe, 2012) p. 105.
30. V.D. Longo et al. Replicative and Chronological Aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Metabolism* 16 (2012) 18.

Л. В. Авдеева¹, Т. А. Евстюхина², В. К. Кольтовер^{1,*}, В. Г. Корольов², Ю. О. Кутлахмедов³

¹ Інститут проблем хімічної фізики РАН, Черногоровка, Московська область, Росія

² Петербурзький інститут ядерної фізики – НДЦ «Курчатівський інститут», Гатчина, Ленінградська область, Росія

³ Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України, Київ, Україна

*Відповідальний автор: koltover@icp.ac.ru

ВІДНОВЛЕННЯ КЛІТИН ДРІЖЖІВ ВІД ПРОМЕНЕВИХ ПОШКОДЖЕНЬ ЗА ДОПОМОГОЮ МАГНІТНИХ ІЗОТОПІВ: НОВИЙ ПІДХІД ДО СТВОРЕННЯ ПРОТИПРОМЕНЕВИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ БІОМЕДИЦИНИ

Подано результати вивчення ефектів різноманітних стабільних ізотопів магнію, магнітного (²⁵Mg) та немагнітного (²⁴Mg), на пострадіаційне відновлення клітин дріжджів *Saccharomices cerevisiae* після опромінення короткохвильовим УФ світлом (240 - 260 нм) або іонізуючою радіацією (300 Гр). Виявлено, що константа швидкості відновлення клітин, збагачених ізотопом ²⁵Mg, удвічі вища в порівнянні з клітинами, збагаченими ізотопом ²⁴Mg. В експериментах з іонізуючим опроміненням частка необернених пошкоджень у клітинах, збагачених магнітним ізотопом, на 50 - 60 % менша, ніж у клітинах, збагачених немагнітним ізотопом магнію. Таким чином, виявлено магнітно-ізотопний ефект – прискорення пострадіаційного відновлення клітин, що містять ізотопи магнію з магнітним ядерним спіном (ядерний спіновий каталіз). Отримані результати демонструють принципову можливість створення нових радіопротекторів і радіомітигаторів на основі стабільних магнітних ізотопів.

Ключові слова: пострадіаційне відновлення клітин, магнітно-ізотопний ефект, ядерний спіновий каталіз, ультрафіолетове опромінення, іонізуюче опромінення, радіаційна стійкість, радіопротектори, радіомітигатори, дріжджі, магній, надійність.

L. V. Avdeeva¹, T. A. Evstyukhina², V. K. Koltover^{1,*}, V. G. Korolev², Yu. A. Kutlakhmedov³

¹ Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow Region, Russia

² Petersburg Institute of Nuclear Physics, NRC "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad Region, Russia

³ Institute of Cell Biology and Genetic Engineering, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

*Corresponding author: koltover@icp.ac.ru

RECOVERY OF THE YEAST CELLS FROM RADIATION INJURIES BY MEANS OF THE MAGNETIC ISOTOPES: NEW TREND IN ANTI-RADIATION BIOMEDICINE

Herein we present the results of studying the effects of different isotopes of magnesium, magnetic ²⁵Mg and nonmagnetic ²⁴Mg, upon the post-radiation recovery of yeast cells, *S. cerevisiae*, irradiated by short-wave UV light (240 - 260 nm) or ionizing radiation (300 Gy). The recovery process of the cells enriched with the magnetic ²⁵Mg proceeds two times faster than the post-radiation recovery of the cells, enriched with the nonmagnetic ²⁴Mg. After gamma-irradiation, the fraction of the irreversible damages in the cells enriched with ²⁵Mg was 50 - 60 % less than in the cells enriched with ²⁴Mg. Thus, the magnetic isotope effect has been detected, i.e. – the acceleration of post-radiation recovery of the cells by the magnetic isotope's nuclear spin of magnesium (nuclear spin catalysis). Obtained results demonstrate the fundamental possibility of creating new radioprotectors and radiomitigators based on stable magnetic isotopes.

Keywords: post-radiation recovery, magnetic-isotope effect, nuclear spin catalysis, radioprotectors, radiomitigators, yeast cells, magnesium, reliability, robustness.

Надійшла 04.04.2019

Received 04.04.2019